

ARIADNE BARBOSA DO NASCIMENTO EINLOFT

**MACRO E MICRODETERMINANTES DA INFECÇÃO POR DENGUE E ZIKA EM
MULHERES NO PERÍODO GESTACIONAL E DESFECHOS ASSOCIADOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Glauce Dias da Costa

Coorientadora: Rosângela Minardi M. Cotta

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

E35m
2022

Einloft, Ariadne Barbosa do Nascimento, 1977-

Macro e microdeterminantes da infecção por dengue e zika
em mulheres no período gestacional e desfechos associados /
Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft. – Viçosa, MG, 2022.
1 tese eletrônica (239 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Inclui apêndice.

Orientador: Glauce Dias da Costa.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Nutrição e Saúde, 2022.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.343>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Arboviroses. 2. Dengue - Epidemias. 3. Gravidez -
Aspectos nutricionais. 4. Serviços de vigilância epidemiológica.
I. Costa, Glauce Dias da, 1979-. II. Universidade Federal de
Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 614.58852

Bibliotecário(a) responsável: Bruna Silva CRB6/2552

ARIADNE BARBOSA DO NASCIMENTO EINLOFT

**MACRO E MICRODETERMINANTES DA INFECÇÃO POR DENGUE E ZIKA EM
MULHERES NO PERÍODO GESTACIONAL E DESFECHOS ASSOCIADOS**

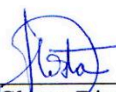
Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 03 de fevereiro de 2022.

Assentimento:



Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft
Autora



Glauce Dias da Costa
Orientadora

Este é um trabalho construído POR, COM e PARA mulheres. Por isso o dedico a todas que me acolheram durante essa caminhada, confiando em mim e na ideia de que o trabalho que estava sendo desenvolvido poderia apoiar outras mulheres. Porque somos assim: vivemos, trabalhamos e agimos em redes de amor, confiança e solidariedade.

Para Denere, em especial. Exemplo inspirador de resistência.

AGRADECIMENTOS

Nenhum trabalho é feito por apenas uma pessoa. Sem o apoio do outro, nada é construído. Não existe caminhada solitária e nem sucesso único. Só somos algo porque outros estiveram conosco, dando a mão, o colo, a escuta, a bronca, o estímulo.

Em primeiro lugar agradeço ao meu pequeno núcleo familiar. Ao meu companheiro, Carlos Joaquim, meu maior interlocutor e apoiador e cuja crença e cuidados tornaram tudo possível. Aos meus filhos, Alice e Lucas, que me inspiram à melhoria todos os dias. O doutorado foi um projeto familiar que vocês também abraçaram com coragem e renúncia. E com alegria também, ainda bem!

Ao meu núcleo familiar maior. Meus pais, Eduardo e Maritza e irmãos, Andreza, Eduardo e Rogério. Maisa, Maria Clara e Gabriel. Tia Ana. Cada um de vocês está neste trabalho, de diferentes formas.

Ao meu cunhado e também pai, Ernani. Você sabe melhor do que eu que minha vida esteve em suas mãos e que só fecho esta etapa porque você me salvou.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Nutrição e Saúde e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, extensivo a todos os professores e funcionários, que tanto contribuíram para a minha formação.

A minha orientadora, Glauce Dias da Costa, exemplo de retidão e amizade. Grata por confiar em mim, desde o projeto inicial de vigilância nos municípios; por me ajudar a voar na hora que precisei e também por ensinar a pousar quando estava em vôo cego.

A minha também orientadora, Rosângela Minardi. Seu amor à docência e sua experiência são inspiração em muitos momentos da minha vida.

A minha companheira de campo, de trabalho, de estudos, Cíntia Donateli, cuja alegria, responsabilidade e competência inspira a todos ao redor. Obrigada pelo período que trilhamos juntas as durezas e alegrias do doutorado.

À Aline Fogal e Daniel Louzada, amigos e profissionais incríveis, cujo o apoio, nos momentos mais difíceis do doutorado, foi crucial. Nunca conseguirei expressar toda minha gratidão e admiração.

Às mulheres queridas e pesquisadoras admiráveis, Irene (mãe e profissional maravilhosa), Karen, Ana Clara, Victoria, Emily, Heloísa, Luíza, Clara Batisteli. Mas também à Aline Campos, Juliana Machado, Tânia Segura, Renata Siqueira. Cada uma de vocês, em diferentes momentos, deixou uma marca de gratidão no meu coração.

Ao Probus, Programa de Inovação em Docência Universitária. Com certeza a melhor experiência de formação em ensino e aprendizagem que um aluno de pós-graduação poderia desejar. Formação profissional e humana de excelência.

Ao VigSUS, todo meu orgulho por participar do nascimento deste grupo de pesquisa. Ciência com consciência, sempre!

Ao Professor Tiago Ricardo, cujo apoio em tantos momentos e agora na defesa da tese agradeço de todo meu coração. Lamento apenas não termos coxinhas para comemorar quando acabar...

À Professora Luciana Saraiva, pela acolhida ainda no Probus e agora no momento final desta etapa.

Aos Professores Fábio Cerqueira, Andreia Gomes e Mayumi Wakimoto, por aceitarem contribuir com este trabalho, com sua expertise e olhar cuidadoso.

Ao amigo e Professor Rennan Mafra, se não fosse a noite no Playcenter e o período no Cidade e Alteridade, nada disso teria acontecido.

Aos profissionais das Secretarias de Saúde, Vigilância e Atenção Primária. Obrigada pela acolhida e apoio.

À FAPEMIG e à CAPES, que com o financiamento do projeto e o apoio da bolsa de doutorado, respectivamente, possibilitaram o desenvolvimento do estudo. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Às mulheres que abriram suas casas e vidas.

As minhas amigas e irmãs do “Flores da Paz” e “Amigas para sempre” por me mostrarem que sonho que se sonha junto é realidade.

À Eliana Rigol e mulheres do Desescola, por me ensinar a honrar as verdades com a prática e ancorar a fé no coração.

“Um caminho é só um caminho, e não há desrespeito a si ou aos outros em abandoná-lo, se é isto que o coração nos diz... Examine cada caminho com muito cuidado e deliberação. Tente-o muitas vezes, tanto quanto julgar necessário. Só então pergunte a você mesmo, sozinho, uma coisa... Este caminho tem coração? Se tem, o caminho é bom, se não tem, ele não lhe serve. Um caminho é só um caminho”.

(Carlos Castaneda)

“Eu só faço trabalho quando tem amizade”.

(Milton Nascimento)

RESUMO

EINLOFT, Ariadne Barbosa do Nascimento, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2022. **Macro e microdeterminantes da infecção por dengue e zika em mulheres no período gestacional e desfechos associados.** Orientadora: Glauce Dias da Costa. Coorientadora: Rosângela Minardi Mitre Cotta.

A tríplice epidemia de dengue, zika e chikungunya vivenciada no Brasil a partir de 2015 trouxe novas questões a serem respondidas, especialmente em relação às implicações na saúde de grupos vulneráveis como gestantes. Sendo assim, o objetivo deste estudo, de natureza observacional, retrospectiva e desenvolvido em três artigos, foi investigar a relação entre fatores individuais, socioeconômicos e ambientais na transmissibilidade e na ocorrência de desfechos desfavoráveis após a infecção por dengue e zika durante o período gestacional. O artigo original 1 foi um estudo analítico, retrospectivo, de base populacional, que teve o objetivo de analisar a qualidade das notificações de casos de dengue em mulheres no Brasil entre os anos de 2007 a 2017, comparando também as informações disponíveis para gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil e discutindo fatores associados à infecção pela arbovirose nestes grupos. Como parâmetro de qualidade das notificações foi utilizado o indicador incompletude e regressão logística para o testar a associação entre dengue na gestação e variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. A incompletude dos dados referentes aos casos de dengue em mulheres em idade fértil e gestantes indicam perda importante de informação e a arbovirose mostrou-se positivamente associada aos determinantes sociais da saúde, com efeitos mais graves entre gestantes. O artigo original 2 foi um estudo ecológico, focalizado entre os anos de 2015 a 2017, que teve como objetivo propor um modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à infecção pelas arboviroses dengue e zika durante a gestação. Participaram do estudo 41 mulheres infectadas pelo vírus da dengue durante o período gestacional e 16 infectadas pelo vírus da zika na mesma situação, residentes em 6 municípios polo das microrregiões constituintes da mesorregião da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil (Cataguases, Juiz de Fora, Manhuaçu, Ponte Nova, Ubá, Viçosa), cujos casos foram notificados e confirmados pelos serviços de vigilância em saúde local. Como técnicas de coleta de dados foram utilizadas prospecção de dados secundários em sistemas de informação, análise documental, entrevistas individuais utilizando questionário semiestruturado e georreferenciamento. Para verificar a associação entre setor com registro de gestante infectada por dengue ou zika e os determinantes individuais, sociais e ambientais da transmissibilidade foi

utilizada regressão logística. A análise das inter-relações entre os diferentes determinantes da transmissibilidade das arboviroses orientou o entendimento dos processos de vulneração que penalizam de forma importante a saúde na gestação e pode ser uma estratégia pedagógica para o delineamento de novas tecnologias e indicadores que apoiem o monitoramento de cenários locais e políticas intersetoriais mais abrangentes. O artigo original 3, que objetivou analisar os macro e microdeterminantes associados aos desfechos desfavoráveis na saúde materno-infantil após infecção pelas arboviroses dengue e zika durante a gestação e sua possibilidade de predição por Aprendizagem de Máquina, foi um estudo de coorte retrospectiva, focalizado entre os anos de 2015 a 2017, realizado com as mesmas mulheres infectadas por dengue ou zika durante a gestação na Zona da Mata mineira. Também foram utilizadas prospecção de dados secundários em sistemas de informação, análise documental, entrevistas individuais utilizando questionário semiestruturado. Para determinação da relação entre desenvolvimento de desfechos adversos em mulheres infectadas durante a gestação e dados socioeconômicos, clínicos e epidemiológicos foram utilizadas técnicas de Aprendizagem de Máquina. Foram testados os algoritmos de classificação Logistic Regression (LR), Naïve Bayes (NB), k-Nearest Neighbor (kNN), Decision Tree (DT), Random Forest (RF), XGBoost (XGB), Support Vector Machine (SVM) e Multilayer Perceptron (MLP). A boa capacidade do modelo preditivo em determinar o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis em mulheres infectadas durante a gestação encoraja a utilização de variáveis individuais associadas a Aprendizagem de Máquina em estudos na área de epidemiologia e saúde pública. Em conclusão, o papel dos macro e dos microdeterminantes da dengue e zika após infecção durante a gestação reside na sua importância para a determinação de desfechos desfavoráveis na saúde materno-infantil e para o delineamento de ações e políticas de saúde que sejam apoiadas nas especificidades e necessidades impostas por processos fisiológicos e sociais a este grupo.

Palavras-chave: Vigilância. Arbovirose. Gravidez.

ABSTRACT

EINLOFT, Ariadne Barbosa do Nascimento, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2022. **Macro and microdeterminants of dengue and zika infection in pregnant women and associated outcomes.** Adviser: Glauce Dias da Costa. Co-adviser: Rosângela Minardi Mitre Cotta.

The triple epidemic of dengue, zika and chikungunya experienced in Brazil from 2015 onwards brought new questions to be answered, especially in relation to the health implications of vulnerable groups such as pregnant women. Therefore, the objective of this study, observational, retrospective and developed in three articles, was to investigate the relationship between individual, socioeconomic and environmental factors in transmissibility and in the occurrence of unfavorable outcomes after dengue and zika infection during the gestational period. The original article 1 was an analytical, retrospective, population-based study that aimed to analyze the quality of notifications of dengue cases in women in Brazil between the years 2007 to 2017, also comparing the information available for pregnant women and women. non-pregnant women of childbearing age and discussing factors associated with arbovirus infection in these groups. As a parameter of quality of notifications, the indicator incompleteness and logistic regression were used to test the association between dengue during pregnancy and sociodemographic, epidemiological, clinical and laboratory variables. Incomplete data on dengue cases in women of childbearing age and pregnant women indicate a significant loss of information, and arbovirus was positively associated with social determinants of health, with more serious effects among pregnant women. The original article 2 was an ecological study, focused between the years 2015 to 2017, which aimed to propose a comprehensive/explanatory model of individual, social and environmental macro and microdeterminants, identified from the factors associated with infection by dengue and arboviruses. Zika during pregnancy. The study included 41 women infected by the dengue virus during the gestational period and 16 infected by the zika virus in the same situation, living in 6 pole municipalities of the micro-regions of the Zona da Mata mesoregion of Minas Gerais, Brazil (Cataguases, Juiz de Fora, Manhuaçu, Ponte Nova, Ubá, Viçosa), whose cases were reported and confirmed by the local health surveillance services. As data collection techniques, secondary data prospection in information systems, document analysis, individual interviews using a semi-structured questionnaire and georeferencing were used. To verify the association between the sector with a record of pregnant women infected with dengue or zika and the individual, social and environmental determinants of transmissibility, logistic regression was used. The analysis of

the interrelationships between the different determinants of the transmissibility of arboviruses guided the understanding of the vulnerability processes that significantly penalize health during pregnancy and can be a pedagogical strategy for the design of new technologies and indicators that support the monitoring of scenarios broader local and cross-sectoral policies. The original article 3, which aimed to analyze the macro and microdeterminants associated with unfavorable outcomes in maternal and child health after infection by the arboviruses dengue and zika during pregnancy and its possibility of prediction by Machine Learning, was a retrospective cohort study, focused on the years 2015 to 2017, carried out with the same women infected with dengue or zika during pregnancy in the Zona da Mata of Minas Gerais. Secondary data mining in information systems, document analysis, individual interviews using a semi-structured questionnaire were also used. To determine the relationship between the development of adverse outcomes in women infected during pregnancy and socioeconomic, clinical and epidemiological data, Machine Learning techniques were used. The Logistic Regression (LR), Naïve Bayes (NB), k-Nearest Neighbor (kNN), Decision Tree (DT), Random Forest (RF), XGBoost (XGB), Support Vector Machine (SVM) and Multilayer Perceptron (MLP). The good ability of the predictive model to determine the development of unfavorable outcomes in women infected during pregnancy encourages the use of individual variables associated with Machine Learning in studies in the area of epidemiology and public health. In conclusion, the role of macro and microdeterminants of dengue and zika after infection during pregnancy lies in their importance for determining unfavorable outcomes in maternal and child health and for designing health actions and policies that are supported by the specifics and needs imposed by physiological and social processes on this group.

Keywords: Surveillance. Arbovirosis. Pregnancy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Áreas adequadas para habitat do <i>Ae. aegypti</i> e <i>Ae. albopictus</i> .	26
Figura 2 – Ocorrência global da dengue no ano de 2018	38
Figura 3 – Ciclos de transmissão da dengue	39
Figura 4 – Casos prováveis de dengue, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017	42
Figura 5 – Distribuição geográfica do ZIKV 1947-2018	59
Figura 6 – Ciclo de transmissão do ZIKV	61
Figura 7 – Ocorrência global de zika no ano de 2018.	61
Figura 8 – Distribuição dos casos prováveis de febre pelo vírus Zika na população geral, em mulheres, mulheres em idade fértil e gestantes, segundo Semana Epidemiológica (SE) de início de sintomas, Brasil, SE 1 a 32/2016	63
Figura 9 – Casos prováveis de febre pelo vírus Zika, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2016 e 2017.	64
Figura 10 – Prevalência de microcefalia ao nascer (Por 10 mil nascidos vivos)	64
Figura 11 – Curva epidêmica dos casos de microcefalia notificados e confirmados – Brasil (2015-2016).	65
Figura 12 – Notificações de recém-nascidos e crianças com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, por mês de nascimento, da Semana Epidemiológica 01/2015 até a Semana Epidemiológica 52/2016, Brasil, 2015-2016 (n=10.166)	66
Figura 13 – Fluxograma da seleção de casos de dengue em gestantes, Brasil, 2007-2017.	87
Figura 14 – Seleção das participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue em gestantes, por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	90
Figura 15 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017.	91
Figura 16 – Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo	91
Figura 17 – Mapa de localização da Zona da Mata em relação às mesorregiões e às microrregiões do Estado de Minas Gerais.	93
Figura 18 – Seleção das participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue em gestantes, por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	999

Figura 19 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017	99
Figura 20 – Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo.....	100
Figura 21 – Mapa de localização da Zona da Mata em relação às mesorregiões e às microrregiões do Estado de Minas Gerais	101
Figura 22 – Etapas de desenvolvimento do modelo preditivo.....	1144
Quadro 1 – Macrodeterminantes da transmissão das arboviroses.....	28
Quadro 2 – Microdeterminantes da transmissão das arboviroses.....	30
Quadro 3 – Diagnóstico diferencial: dengue x chikungunya	46
Quadro 4 – Diagnóstico diferencial: dengue x zika.....	47
Quadro 5 – Orientações para diagnóstico laboratorial da dengue	50
Quadro 6 – Orientações para procedimentos laboratoriais nos casos suspeitos de zika	699
Quadro 7 – Ganho de peso recomendado durante a gestação, segundo o estado nutricional pré-gestacional (INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; WHO, 1995).....	95
Quadro 8 – Desfechos desfavoráveis decorrentes da infecção pelas arboviroses dengue ou zika durante o período gestacional	1055
Quadro 9 – Descrição das variáveis independentes.....	1088
Quadro 10 – Nome, descrição e origem dos atributos estudados no Artigo Original 3	1111
Quadro 11 – Descrição simplificada dos algoritmos de classificação utilizados	1155

Artigo original 1

FIGURA 1 – Fluxograma da seleção de casos de dengue em gestantes, Brasil, 2007-2017	140
FIGURA 2 – Incompletude (em percentual) das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos notificados de dengue entre gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil, Brasil, 2007-2017	145

Artigo original 2

FIGURA 1 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue e zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	160
--	-----

FIGURA 2 – Modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais associados à transmissibilidade da dengue e zika entre gestantes da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015 a 2017	171
---	-----

Artigo original 3

FIGURA 1 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de Dengue em gestantes por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017.....	179
FIGURA 2 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de Zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017	180
FIGURA 3 – Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo	180
FIGURA 4 – Gráfico de ranqueamento com base na CD (1.11) obtida pelo Nemenyi post-hoc Test com um nível de confiança de 95%. Abreviatura: Critical Distance (CD).....	186
FIGURA 5 – Gráfico de importância do recurso SHAP.....	187
FIGURA 6 – Gráfico de resumo SHAP.....	188
FIGURA 7 – Gráficos de dependência SHAP.....	189
FIGURA 8 – Gráficos de dependência SHAP para relacionamento entre PPG e ANOEST.....	189

Artigo original 3

QUADRO SUPLEMENTAR 1 – Desfechos desfavoráveis decorrentes da infecção pelas arboviroses dengue ou zika durante o período gestacional	196
QUADRO SUPLEMENTAR 2 – Nome, descrição e origem dos atributos estudados.....	198
QUADRO SUPLEMENTAR 3 – Métricas de avaliação da capacidade preditiva do modelo e justificativa	200
QUADRO SUPLEMENTAR 4 – Descrição simplificada dos algoritmos de classificação utilizados	200

LISTA DE TABELAS

Artigo original 1

TABELA 1 – Variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue em mulheres em idade fértil (n=2.121.582), Brasil, 2007-2017.....	142
TABELA 2 – Variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais segundo grupo de gestantes (n=35.497) e não gestantes (n=2.086.085) infectadas por dengue, Brasil, 2007-2017.....	146
TABELA 3 – Análise bruta e ajustada de fatores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à dengue na gestação, Brasil, 2007-2017.....	148

Artigo original 2

TABELA 1 – Características sociodemográficas, epidemiológicas e do entorno dos setores censitários onde foram registrados casos de dengue ou zika em gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	162
TABELA 2 – Características sociodemográficas e epidemiológicas de gestantes infectadas por dengue e zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata, MG, Brasil, 2015-2017	163
TABELA 3 – Características do entorno das residências de gestantes infectadas por Dengue e Zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata, MG, Brasil, 2015-2017.....	164
TABELA 4 – Razão de chance de variáveis básicas e de entorno do IBGE e a presença de gestantes infectadas por arboviroses nos setores censitários em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	165
TABELA 5 – Características ambientais do local de residências de gestantes infectadas por Dengue e Zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017	167

Artigo original 3

TABELA 1 – Caracterização socioeconômica, clínica e epidemiológica de casos notificados de gestantes infectadas por Dengue ou Zika (N=57) em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015, 2016, 2017	183
TABELA 2 – Avaliação de desempenho médio de algoritmos de aprendizagem supervisionada	185
TABELA 3 – Valores dos rankings médios para cada algoritmo com base na métrica de desempenho AUC em ordem crescente	186

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Atenção Básica
ACE	Agente de Combate a Endemias
ACS	Agente comunitário de saúde
<i>Ae. Aegypti</i>	<i>Aedes Aegypti</i>
<i>Ae. albopictus</i>	<i>Aedes albopictus</i>
ADE	Antibody dependent enhancement. Acrônimo que descrever a teoria imunológica que explica o agravamento da dengue para dengue grave
APS	Atenção Primária à Saúde
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cenepi	Centro Nacional de Epidemiologia
CHIKV	Chikungunya vírus
DENERu	Departamento Nacional de Endemias Rurais
DENV	Dengue vírus
DNSP	Departamento Nacional de Saúde Pública
DSS	Determinantes Sociais da Saúde
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
ESF	Estratégia Saúde da Família
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
FIN	Ficha Individual de Notificação
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HELPP síndrome	acrônimo que reúne as primeiras letras de cada um dos principais sinais clínicos em inglês (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) de um transtorno específico da gravidez, caracterizado por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas.
LIRAA	Levantamento Rápido de Índices para <i>Aedes Aegypti</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAHO	Pan American Health Organization

PEAa	Plano de Erradicação do <i>Aedes aegypti</i>
PIACD	Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue
PNCD	Plano Nacional de Controle da Dengue
SCZ	Síndrome Congênita do Zika vírus
SE	Semana epidemiológica
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificações
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
STORCH síndrome	acrônimo para síndromes congênitas causada por infecções neuroinvasivas (T= toxoplasmose; O= outras (Sífilis, Coxsackie, etc); R= rubéola; C= citomegalovírus; H= herpes (varicela)
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
RESP (Microcefalia)	Registro de Eventos em Saúde Pública
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFV	Universidade Federal de Viçosa
VigSUS	Grupo de Pesquisa Vigilância em Saúde no SUS
ZIKV	Zika vírus
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	25
2.1 Arboviroses dengue e zika	25
2.1.1 O vetor	25
2.1.1.1 Macro e microdeterminantes e dinâmica de transmissão das arboviroses	27
2.1.1.2 Controle de vetores.....	30
2.1.2 Dengue	33
2.1.2.1 Agente etiológico	33
2.1.2.2 Histórico mundial e brasileiro	35
2.1.2.3 Epidemiologia	38
2.1.2.4 Manifestações clínicas	43
2.1.2.5 Classificação	45
2.1.2.6 Diagnóstico	46
2.1.2.7 Definição de caso.....	52
2.1.2.8 Dengue em gestantes.....	53
2.1.3 Zika	56
2.1.3.1 Agente etiológico	56
2.1.3.2 Histórico mundial e brasileiro	57
2.1.3.3 Epidemiologia	60
2.1.3.4 Manifestações clínicas	67
2.1.3.5 Diagnóstico	68
2.1.3.6 Definição de caso.....	69
2.1.3.7 Zika em gestantes.....	70
2.1.3.7.1 Síndrome Congênita do Zika vírus	72
2.2 Determinantes sociais e arboviroses	74
2.3 Vigilância das arboviroses	77
2.3.1 Novos (?) desafios no controle das arboviroses.....	79
3 JUSTIFICATIVA	83
4 OBJETIVOS	85
4.1 Geral	85
4.2 Específicos	85
5 METODOLOGIA.....	86

5.1 Caracterização do estudo.....	86
5.2 Percurso metodológico	86
5.2.1 Artigo original 1: Desafios à vigilância da dengue: qualidade dos dados e fatores associados em gestantes e não gestantes em idade fértil no Brasil, 2007- 2017.....	86
5.2.1.1 Tipo de estudo	86
5.2.1.2 População do estudo	86
5.2.1.3 Técnicas e instrumentos de coleta de dados	86
5.2.1.3.1 Prospecção de dados em sistemas de informação	86
5.2.1.4 Análise dos dados.....	88
5.2.1.4.1 Variáveis do estudo.....	88
5.2.1.4.1.1 Variável dependente	88
5.2.1.4.1.2 Variável independente.....	88
5.2.1.4.2 Técnicas de análise	88
5.2.2 Artigo original 2: Modelo multidimensional da transmissibilidade de arboviroses entre gestantes: uma proposta baseada em macro e microdeterminantes.....	89
5.2.2.1 Tipo de estudo	89
5.2.2.2 População do estudo	89
5.2.2.3 Caracterização do território de estudo	92
5.2.2.4 Técnicas e instrumentos de coleta de dados	94
5.2.2.4.1 Prospecção de dados em sistemas de informação	94
5.2.2.4.2 Análise documental	94
5.2.2.4.3 Entrevistas individuais com as mulheres infectadas durante o período gestacional	94
5.2.2.4.4 Dados antropométricos	95
5.2.2.4.5 Prospecção de informações em base de dados	95
5.2.2.4.6 Georreferenciamento	96
5.2.2.5 Análise dos dados.....	97
5.2.2.5.1 Variáveis do estudo.....	97
5.2.2.5.1.1 Variável dependente	97
5.2.2.5.1.2 Variável independente.....	97
5.2.2.5.2 Técnicas de análise	97
5.2.3 Artigo original 3: Desfechos desfavoráveis após infecção por arboviroses durante a gestação: uso de aprendizagem de máquina para predição de resultados.....	97
5.2.3.1 Tipo de estudo	97

5.2.3.2 População do estudo	98
5.2.3.3 Caracterização do estudo	100
5.2.3.4 Técnicas e instrumentos de coleta de dados	102
5.2.3.4.1 Prospecção de dados em sistemas de informação	102
5.2.3.4.2 Análise documental	102
5.2.3.4.3 Entrevistas individuais com as mulheres infectadas durante o período gestacional	103
5.2.3.4.4 Dados antropométricos, clínicos e bioquímicos	103
5.2.3.4.4.1 Dados antropométricos	103
5.2.3.4.4.2 Dados clínicos.....	104
5.2.3.4.4.3 Dados bioquímicos.....	104
5.2.3.5 Análise dos dados.....	104
5.2.3.5.1 Variáveis do estudo.....	104
5.2.3.5.1.1 Variável dependente	104
5.2.3.5.1.2 Variáveis independentes	108
5.2.3.5.2 Técnicas de análise	111
5.2.3.5.2.1 Pré-processamento e preparação do conjunto de dados.....	111
5.2.3.5.2.2 Construção dos modelos preditivos	113
5.2.3.5.2.3 Avaliação de desempenho do modelo	117
5.2.3.5.2.4 Explicando as relações atributos - classe.....	118
5.2.3.5.2.5 Ambiente e ferramentas computacionais	119
5.3 Estudo piloto e pré-teste dos instrumentos	119
5.4 Aspectos éticos	120
6 REFERÊNCIAS	121
7 RESULTADOS	138
7.1 Artigo original 1: DESAFIOS À VIGILÂNCIA DA DENGUE: QUALIDADE DOS DADOS E FATORES ASSOCIADOS EM GESTANTES E NÃO GESTANTES EM IDADE FÉRTIL NO BRASIL, 2007- 2017	138
7.2 Artigo original 2: MODELO MULTIDIMENSIONAL DA TRANSMISSIBILIDADE DE ARBOVIROSES ENTRE GESTANTES: UMA PROPOSTA BASEADA EM MACRO E MICRODETERMINANTES	156
7.3 Artigo original 3: DESFECHOS DESFAVORÁVEIS APÓS INFECÇÃO POR ARBOVIROSES DURANTE A GESTAÇÃO: USO DE APRENDIZAGEM DE MÁQUINA PARA PREDIÇÃO DE RESULTADOS	177

8 TRANSMISSIBILIDADE DAS ARBOVIROSES: DA CULTURA DA CULPABILIZAÇÃO AO CONTROLE EFETIVO.....	204
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	207
10 FINANCIAMENTO	209
11 CONTRIBUIÇÕES DA TESE PARA A SOCIEDADE/COMUNIDADE, SERVIÇOS DE SAÚDE E GESTÃO.....	210
APÊNDICE A – Questionário Arbovirose durante a gestação	211
ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - UFV	229
ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	236
ANEXO 3 – Ficha de notificação de Dengue e Febre de Chikungunya	239
ANEXO 4 – Ficha de notificação de Zika	241

1 INTRODUÇÃO

A tríplice epidemia de dengue, zika e chikungunya, vivenciada no Brasil a partir de 2015, trouxe novos desafios e questões a serem respondidas, especialmente, reconhecendo-se a ampla dispersão e competência do vetor comum a essas arboviroses, o *Aedes Aegypti*. Como a organização espacial urbana torna inviável a erradicação do mosquito, a recomendação atual orienta medidas para seu controle e a preparação dos serviços de saúde para futuras epidemias (PENNA, 2003; WHO, 2016a). A dispersão do *Ae. Aegypti* se deve à sua grande plasticidade, haja visto que mesmo em áreas nas quais o controle vetorial é bem realizado, a fêmea faz a oviposição em outros locais não preferenciais (saltos de oviposição); dessa forma, o quantitativo de mosquitos que ainda permanece no meio ambiente possibilita a transmissão do vírus (SANTOS *et al.*, 2016a).

A emergência do Zika vírus (ZIKV) e do Chikungunya vírus (CHIKV) no Brasil, onde já circulava o Dengue vírus (DENV), estabeleceu uma situação epidemiológica ímpar. Dado o ineditismo da situação, o impacto da circulação simultânea de três arbovírus transmitidos pelo mesmo mosquito do gênero *Aedes* no mesmo espaço urbano ainda não pôde ser mensurado em sua totalidade (TEIXEIRA *et al.*, 2016). Presume-se a possibilidade de viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que, por sua vez, agiriam como gatilho para doenças autoimunes, com implicações ainda mais severas entre grupos biológica e socialmente vulneráveis, como gestantes e crianças (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2017).

Embora associado a epidemias no Brasil desde o século XIX, a reintrodução da dengue no país em 1986 configurou a arbovirose como doença endêmica e um dos principais problemas de Saúde Pública nacional (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Não obstante a tendência ascendente de sua forma hemorrágica e aumento dos casos entre indivíduos cada vez mais jovens (TEIXEIRA *et al.*, 2009), o conhecimento sobre os efeitos dessa arbovirose em diferentes grupos populacionais mostra um cenário a ser explorado (SINGLA *et al.*, 2015). Entre as gestantes, a infecção pelo DENV tem sido associada a desfechos negativos como pré-eclâmpsia, hemorragia na gestação e no pós-parto, prematuridade, baixo peso ao nascer, óbitos fetais, além do aumento do risco de óbito materno (SINGLA *et al.*, 2015; PAIXÃO *et al.*, 2018); entretanto, a possibilidade de subnotificação, decorrente do subdiagnóstico causado pela ambiguidade dos achados clínicos e das alterações fisiológicas da gravidez tem dificultado o conhecimento ampliado desta relação (SINGLA *et al.*, 2015).

Ao contrário da dengue, a infecção pelo ZIKV durante o período gestacional tornou-se rapidamente uma preocupação mundial pelos dramáticos resultados na saúde infantil como

microcefalia em recém-nascidos, além de doenças neurológicas, alterações auditivas/visuais, malformações e restrição de crescimento intrauterino (DEHLENDORF *et al.*, 2017; WHO, 2016b). A epidemia foi considerada Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) pela OMS entre fevereiro a novembro de 2016 (DE ARAÚJO *et al.*, 2017; WHO, 2016a; WHO, 2016c), situação ocorrida apenas em três outros momentos desde a reformulação do Regulamento Sanitário Internacional em 2007: epidemia do vírus H1N1 (2009), epidemia do poliovírus selvagem (2014) e epidemia do vírus ebola (2014) (LEAL, 2016).

A despeito da gravidade dos possíveis quadros neurológicos infantis decorrentes da infecção por ZIKV, Cruz *et al.* (2016) observaram a ausência da abordagem nutricional nos protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde (MS) e de instituições internacionais. Considerando-se o efeito de situações carenciais e sua interação etiopatogênica nos distúrbios de crescimento fetal intrauterino e nas má-formações congênitas, incluindo a microcefalia e anencefalia, o conhecimento sobre a nutrição do hospedeiro deveria ser considerado. O fato de a Colômbia ter vivenciado o segundo maior surto de zika do mundo, mas com número de casos de microcefalia muito inferior ao Brasil corrobora a possibilidade de que outros fatores possam estar relacionados aos desfechos adversos pós-infecção na gestação (CAMPOS *et al.*, 2018).

Sobre a temática nutrição e arboviroses a literatura tem apresentado resultados conflitantes e que indicam necessidade de novos trabalhos, inclusive enfocando diferentes grupos populacionais além do infantil, priorizado nestes estudos. Em revisão sobre estado nutricional e gravidade da dengue, Trang *et al.* (2016) encontram estudos que descreveram o estado nutricional tanto como fator de risco (excesso de peso), como fator de proteção (desnutrição) ou mesmo ausência de influência na evolução para as formas graves da arbovirose. Na revisão de Kalayanarooj e Nimmannitya (2005) a desnutrição infantil foi associada à proteção contra a gravidade da dengue (ao contrário da obesidade), resultado semelhante ao encontrado por Zulkipli *et al.* (2018). Até o presente momento não foram encontrados trabalhos que discutissem os efeitos do estado nutricional materno nos desfechos desfavoráveis à saúde materno-infantil na vigência da infecção por zika.

As características fisiológicas específicas dos diferentes grupos que compõem a população, além de aumentar ou diminuir sua vulnerabilidade a agravos e condições ambientais ou sociais (CARTIER *et al.*, 2009), podem influenciar a transmissibilidade do DENV (PACIDÔNIO, 2014) e de outras doenças. O estado nutricional, a idade, a predisposição genética, presença de infecções secundárias, coinfeções e doenças crônicas pregressas têm sido implicados no mecanismo de transmissibilidade das arboviroses (PERRET *et al.*, 2005; BASURKO *et al.*, 2009; ADAM *et al.*, 2010; CHITRA; PANICKER, 2011; MACHADO *et*

al., 2013; NARAIYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; PRABHAT *et al.*, 2014; NUNTHANID, 2015; SINGLA *et al.*, 2015; DRIGGERS *et al.*, 2016; HONEIN *et al.*, 2017).

Conjuntamente com as condições de saúde do hospedeiro, as mudanças climáticas, desmatamentos, migração populacional, ocupação desordenada de áreas urbanas e a precariedade das condições sanitárias também são fatores que influenciam a transmissibilidade pela influência na proliferação do vetor *Ae. Aegypti* (GUBLER, 1998; OLIVEIRA, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2017; GIANG *et al.*, 2018). A Organização Panamericana de Saúde (OPAS), nas diretrizes para prevenção e controle da dengue (PAHO, 1994) (documento norteador de diretrizes brasileiras na mesma temática), organiza os fatores que influenciam a magnitude e a intensidade da transmissão da doença transmitida pelo *Ae. aegypti* nas comunidades, regiões ou países como macrodeterminantes (fatores ambientais e sociais) e microdeterminantes (características relacionadas ao hospedeiro, agente e vetor).

Adicionalmente às lacunas existentes na interação entre infecção por arboviroses e seus desfechos na saúde da gestante, a tríplice epidemia brasileira também abriu discussões sobre o insucesso local das ações de combate ao *Ae. Aegypti* (SANTOS *et al.*, 2016). A proposta de reorganização do funcionamento do sistema de saúde pelo Pacto pela Saúde de 2006, com descentralização das ações básicas das vigilâncias (BRASIL, 2006), mostrou-se limitada pela fragilidade da capacidade municipal de planejamento e gestão (COSTA, 2011). A compartimentalização entre as vigilâncias também tem dificultado a integração com outras redes do Sistema Único de Saúde (SUS) e consequentemente a resposta às necessidades e problemas locais (GUIMARÃES *et al.*, 2014; DONATELI *et al.*, 2017).

No Brasil, o controle e prevenção de doenças infecciosas é realizado por meio do monitoramento das notificações compulsórias no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2016a). Iniciativas de construção de novas ferramentas, modelos e tecnologias de apoio à geração de informação estão em andamento no país, mas ainda apresentam resultados pouco utilizados nos serviços de saúde (LEAL NETO *et al.*, 2014). Atualmente, estudos de abordagem espacial que integram técnicas de geoprocessamento, dados demográficos, socioeconômicos, ambientais e banco de dados secundários tem se popularizado pela facilidade de realização (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009; FARIA *et al.*, 2017; VISSOCI *et al.*, 2018). Técnicas de Aprendizagem de Máquinas também tem despontado como uma importante ferramenta para análise de dados, com potencial para detectar padrões e relacionamentos desconhecidos, podendo gerar novos conhecimentos para apoiar a tomada de decisão por meio, por exemplo, da modelagem preditiva (HILTON *et al.*, 2020).

A atual velocidade de propagação das doenças, associada à baixa efetividade das estratégias de enfrentamento, imprimiu a necessidade de respostas objetivas durante surtos e epidemias. Neste contexto, modelos explicativos têm reconhecida importância pela possibilidade de elaboração teórica dos principais condicionantes. O delineamento de modelos que agreguem os aspectos socioambientais da transmissibilidade das arboviroses aos seus fatores individuais, ao valorizar a interdisciplinaridade da produção de dados, pode amparar a produção de informação qualificada pelo entendimento da complexa causalidade das arboviroses, direcionando recursos, ações e políticas mais efetivas (SANTOS; AUGUSTO, 2011; SCARPINO; MEYERS; JOHANSSON, 2017).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Arboviroses dengue e zika

2.1.1 O vetor

O mais importante vetor da dengue e da zika na atualidade é o *Ae. aegypti*, embora outras variedades de *Aedes* possam transmitir os vírus, ainda que de forma menos eficiente (RIBEIRO, *et al*, 2006). O *Aedes albopictus* possui importância secundária, estando associado a casos periurbanos e urbanos na Ásia (OLIVEIRA *et al.*, 2009), embora possua ampla dispersão em vários estados brasileiros (MOREIRA, 2013).

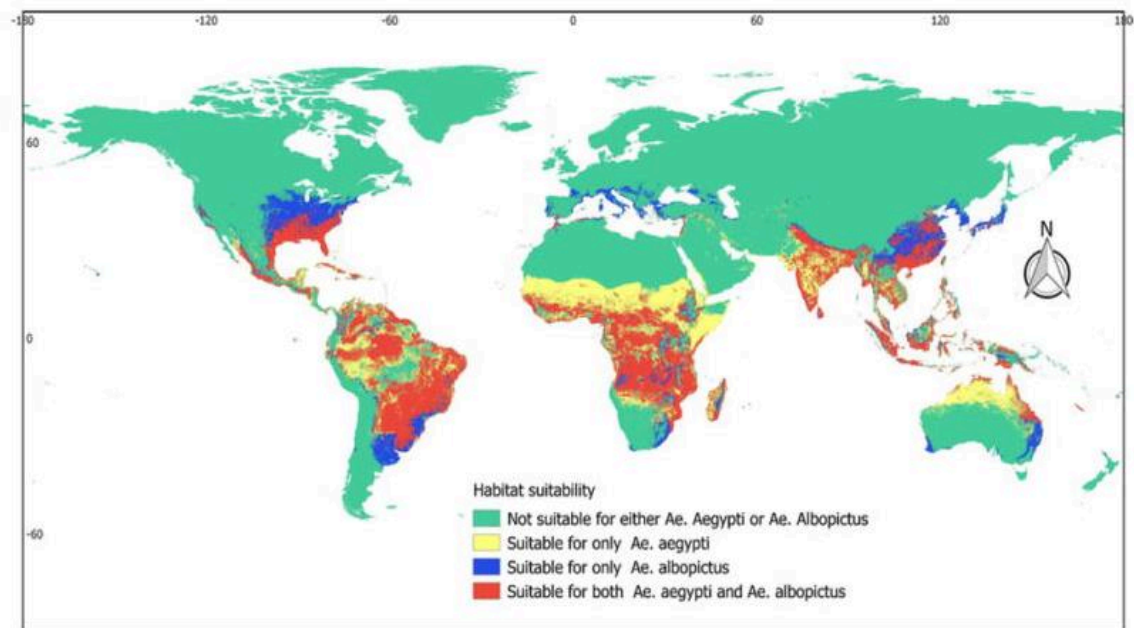
Originário da África, o *Ae. aegypti* é uma espécie de regiões tropicais e subtropicais do globo, geralmente nos limites de 35° de latitude norte e 35° de latitude sul, o que corresponde à isoterma (temperatura média) de inverno de 10°. Sua distribuição também é restrita pela altitude, não sendo usualmente encontrado em altitudes superiores a mil metros (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008). Sua autonomia de voo é estimada em 100m, ainda que por questões ambientais como vento e escassez de locais para oviposição possa ser encontrado a vários quilômetros dos focos domésticos mais próximos (OLIVEIRA, 2009). Embora raro, existem relatos de dispersão acima de 500m a 2 quilômetros do ponto de soltura (MOREIRA, 2013). A dispersão espontânea é em média de 30 a 50 metros, limitando suas visitas a dois ou três domicílios durante toda sua vida (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

O *Ae. aegypti* é essencialmente urbano, apesar de alguns registros de infestações rurais no Brasil, possivelmente pelo transporte de ovos ou larvas em recipientes onde é transportada ou armazenada água (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008). É um mosquito cosmopolita e doméstico (prefere ambientes escuros), que se alimenta de sangue humano e de açúcares vegetais (MOREIRA, 2013).

Nas Américas, o *Ae. aegypti* pode ser encontrado em uma extensão que vai desde o Uruguai até o sul dos Estados Unidos, excetuando-se apenas Canadá e Chile por suas condições climáticas e de altitude. Tais condições também inviabilizam a presença do mosquito na Europa (FERREIRA *et al.*, 2009) (FIGURA 1).

O vetor foi reconhecido como transmissor da Febre amarela em 1881, por Carlos J. Finlay e em 1906 foi implicado na transmissão da dengue por Agramonte e Brancoft (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008). Tido como o principal vetor da dengue no mundo, o *Ae. aegypti* possuía a antiga denominação de *Stegomyia fasciata* (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Figura 1 – Áreas adequadas para habitat do *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*.



Fonte: LETA *et al.* (2018).

A transmissão ocorre principalmente pela picada da fêmea hematófaga do mosquito infectado, por via horizontal (saliva), o qual possui hábito domiciliar e diurno (RIBEIRO *et al.*, 2006). Humanos, primatas e mosquitos podem ser hospedeiros naturais do DENV e do ZIKV (GUBLER, 1998; LESSER; KITRON, 2016), mas a principal fonte de infecção e reservatório vertebrado é o ser humano (GUBLER, 1998). O ciclo de vida do *Ae. aegypti* compreende a fase de ovo, quatro fases larvais, um estágio de pupa e a fase adulta. Seu tempo médio de vida é relativamente pequeno, de 10 a 42 dias (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

A espécie ovipõe preferencialmente no início da manhã e no fim da tarde e abriga-se mais frequentemente no intradomicílio. A fêmea infectada pode transmitir o vírus para sua prole, porém a doença não se desenvolve, sendo o mosquito apenas uma forma de transporte (vetor mecânico). Após o repasto sanguíneo, a fêmea desloca-se em busca de abrigo e após 3 a 4 dias, realiza a oviposição, utilizando preferencialmente depósitos artificiais de cor escura com água limpa ou com pouca matéria orgânica (MOREIRA, 2013).

Os ovos se fixam individualmente na área úmida, logo acima da superfície de água e em geral, seu desenvolvimento embrionário dura 48 horas em ambiente quente e úmido. Possuindo uma alta capacidade de resistência à dissecação, podem manter-se viáveis na ausência de água por até 450 dias. Quando novamente em contato com a água, a maioria dos ovos eclode rapidamente, o que constitui o maior obstáculo à erradicação da espécie (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

As larvas passam por quatro estágios de desenvolvimento, que variam com a disponibilidade de alimentos e a densidade larvária do recipiente. Em condições ótimas (disponibilidade de alimento e temperatura elevada), o período de eclosão dos ovos e a pupação pode durar cinco dias. Nesta fase, o principal fatal de mortalidade é com maior frequência o excesso de água, lavagem do recipiente, drenagem ou secagem do mesmo (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

O estágio de pupa, uma fase intermediária entre larva para indivíduo adulto, dura de dois a três dias e estas não se alimentam. Um a dois dias após emergirem da fase pupar, os adultos se acasalam e as fêmeas fazem o repasto sanguíneo. Apesar da cópula com o macho ser realizada, em geral, uma única vez, a fêmea é capaz de realizar inúmeras posturas de ovos no decorrer de sua vida, já que armazena os espermatozoides em suas espermatecas (reservatórios presentes dentro do aparelho reprodutor) (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

2.1.1.1 Macro e microdeterminantes e dinâmica de transmissão das arboviroses

Por sua ampla dispersão e disseminação em ambientes peridomiciliares urbanos, o *Ae. aegypti* é o vetor comum de doenças virais que determinam grande impacto na saúde humana (MESSINA *et al.*, 2015). Embora este percorra distâncias relativamente curtas durante toda sua vida, a crescente frequência de viagens humanas internacionais configura o principal impulsionador da sua expansão geográfica e do aumento da circulação dos diferentes tipos de DENV e de outros arbovírus, como o ZIKV (MESSINA *et al.*, 2015). Além das viagens internacionais, as aglomerações urbanas, as microperturbações causadas e mantidas pela ação humana em ecossistemas e a manutenção de criadouros do vetor também tem sido considerados os principais causadores da emergência de agentes infecciosos, cuja agressividade está cada vez mais implicada em pandemias (SOMMERFELD; KROEGER, 2012; MESSINA *et al.*, 2015; FAUCI; MORENS, 2016).

De acordo com a OPAS (PAHO, 1994) e com Vasconcelos (2016), a permanência do mosquito transmissor no ambiente está relacionado a macro e microdeterminantes ambientais, sociais e biológicos, cuja atuação conjunta e sinérgica determinam a dinâmica de transmissão da dengue, zika e outras arboviroses, bem como sua magnitude e intensidade.

Entre os macrodeterminantes podem ser incluídos os fatores de risco ambientais (fatores ecológicos, ambientais e antrópicos) que favorecem ou limitam a reprodução do vetor e a replicação do vírus como os fatores abióticos temperatura, umidade relativa do ar, regime de chuvas (precipitação média anual), ambiente urbano e peri-urbano e os fatores de risco social.

Os parâmetros ambientais se relacionam com a ecologia da população do vetor e podem ser utilizados para estratificar as áreas em que se espera que a transmissão seja endêmica, epidêmica ou esporádica (PAHO, 1994; OLIVEIRA, 2009; SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008; VASCONCELOS, 2016) (QUADRO 1).

Quadro 1 – Macrodeterminantes da transmissão das arboviroses

Fator ambiental	Parâmetro
Latitude	35°Norte a 35°Sul
Elevação	< 2200m
Temperatura	15 - 40°C
Umidade relativa	Moderada a alta
Fator social	Parâmetro
Densidade populacional	Moderada a alta
Local de residência	Urbana
Urbanização	Urbanização não planejada e alta densidade habitacional
Condição de moradia	Demanda por uso de telas de proteção; equipamentos para escoamento de água de chuva (como calhas) com detritos
Abastecimento de água potável	Abastecimento insuficiente, exigindo armazenamento doméstico por mais de uma semana; utilização de água armazenada em tambores sem cobertura; fornecimento irregular de água por carro-pipa
Coleta de lixo	Coleta inadequada de resíduos domésticos sólidos
Situação socioeconômica	Baixa renda, baixa escolaridade (mas focos do vetor podem ocorrer também em locais de melhor situação socioeconômica)
Atividade	Atividades domésticas diurnas ou passar a maior parte do dia no ambiente doméstico (como mulheres do lar e crianças)
Ambiente doméstico	Deficientes condições sanitárias
Acesso a serviços de saúde	Baixo acesso a serviços ou unidades de saúde

Fonte: PAHO (1994).

A influência da temperatura na transmissão das arboviroses reside na sua interferência nas atividades de repasto sanguíneo das fêmeas do mosquito, no tamanho da população, no período de desenvolvimento larvar e na taxa de sobrevivência da fêmea (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008; MOREIRA, 2013). Temperaturas mais elevadas atuam no aumento do metabolismo do vetor e podem influenciar sua sobrevivência, uma vez que na faixa compreendida entre 20 a 30° C, encontram-se as taxas de máximas fecundidade e longevidade de adultos. O período extrínseco (replicação e maturação do vírus no inseto) também é acelerado com o aumento da temperatura (MOREIRA, 2013).

O regime de chuvas influencia a produção de larvas e pupas do *Ae. aegypti*, atuando de forma sinérgica com a temperatura. As maiores taxas de incidência da doença e de níveis de infestação de vetores coincidem com os meses chuvosos, também os mais quentes do ano nas regiões tropicais (VIANA; IGNOTTI, 2013). Todavia, os criadouros positivos persistem no período da seca, favorecido pela facilidade de adaptação do mosquito ao ambiente humano (VIANA; IGNOTTI, 2013).

Os maiores índices de infestação do mosquito estão associados à urbanização não planejada e deficiências nos serviços públicos e de saúde como saneamento e abastecimento de água irregular e falta de coleta de lixo, o que promove a proliferação de potenciais criadouros do vetor (MOREIRA, 2013). A ineficiência do Programa Nacional de Combate à Dengue (PNCD), com sua característica top down de formulação por instituições de maior poder (Governo Federal) e a implementação por instituições de menor nível hierárquico (municípios) também tem sido implicadas neste cenário (COSTA, 1998).

Os fatores sociais incorporam elementos sociais e dos sistemas de saúde, incluindo o controle do vetor, os serviços de saúde, o contexto político, serviços públicos e privados (saneamento e esgoto, coleta de lixo e abastecimento de água), eventos "macrossociais" (crescimento demográfico e da urbanização), bem como práticas da comunidade e da família, conhecimentos e atitudes e como estas são moldadas por forças de grande escala, como a pobreza, a desigualdade social e a dinâmica da comunidade. Também podem influenciar na densidade do vetor (PAHO, 1994; OLIVEIRA, 2009; SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008; VASCONCELOS, 2016) (QUADRO 1).

A importância dos fatores sociais na carga da mortalidade por arboviroses pode ser melhor entendida quando demonstrada sua influência inclusive em fatores biológicos. Como exemplo, o estudo de Halstead (2006) demonstrou que a educação foi importante para o aumento da mortalidade por Dengue: além do nível educacional se relacionar com a qualidade de vida dos indivíduos, a educação das equipes de saúde poderia aumentar ou diminuir a precisão dos gerenciamentos dos casos, o que por sua vez se relacionaria com a chance do desenvolvimento das formas graves desta doença. Os fatores microdeterminantes podem ser agrupados em fatores do hospedeiro e do vetor (QUADRO 2).

Em relação aos fatores relacionados ao hospedeiro, embora todos os seres humanos sejam suscetíveis às arboviroses, mulheres e crianças o são mais particularmente porque suas atividades cotidianas as deixam mais expostas ao contato com o mosquito transmissor no ambiente doméstico. Alguns grupos étnicos também parecem ser mais suscetíveis à ocorrência de arboviroses que outros, como indígenas, por exemplo (PAHO, 1994). Apesar da raça negra ser listada como fator de proteção para dengue e suas formas severas (HALSTEAD, 2006; ROJAS PALACIOS *et al.*, 2016), o trabalho de Moraes *et al.* (2013) mostrou que o papel protetor da ascendência africana só se destaca quando avaliado separadamente da condição socioeconômica.

Quadro 2 – Microdeterminantes da transmissão das arboviroses

Hospedeiro	Parâmetro
Sexo	Feminino
Idade	Crianças e idosos
Condições imunológicas	Imunossuprimidos
Condições de saúde	Gravidez, doenças crônicas, estado nutricional
Profissão	Atividades em ambiente doméstico
Etnia	Indígenas
Vetor	Parâmetro
Competência vetorial (capacidade intrínseca do vetor para infecção, replicação e transmissão de um vírus específico)	Variável com parâmetros ambientais
Densidade de fêmeas adultas	Alta (não especificado quantitativamente na literatura)
Idade das fêmeas	Fêmeas adultas
Disponibilidade de hospedeiros	Alta (não especificado quantitativamente na literatura)
Densidade vetorial	Alta (não especificado quantitativamente na literatura)
Abundância e tipo de criadouros	Infestação predial >1%, índice de pendência >10%

Fonte: PAHO (1994); OLIVEIRA (2009); TEIXEIRA *et al.* (2009), MOTA *et al.* 2012).

Para o vetor, os fatores mais importantes são a densidade populacional das fêmeas adultas (e questões relativas à sua sobrevivência no ambiente) e sua interação com o hospedeiro, sendo ambas mediadas por questões ambientais já discutidas nos macrodeterminantes da transmissão das arboviroses.

2.1.1.2 Controle de vetores

As epidemias de dengue e febre amarela fomentaram as maiores campanhas de Saúde Pública no Brasil desde o início do século XX. A campanha para eliminação dos focos de *Ae. Aegypti* desenvolvida entre 1902 e 1907 no Rio de Janeiro (e que culminou na Revolta da Vacina em 1904), não obstante tenha sido delineada para combater a febre amarela, teve impacto na transmissão da dengue na primeira metade do século XX, evitando que esta se disseminasse no país, a exemplo do que aconteceu no Caribe, América Central e do Norte (BRAGA; VALE, 2007).

Nas décadas de 1930 e 1940 a responsabilidade exclusiva pela eliminação do mosquito passou a ser da organização norte-americana Fundação Rockefeller, após acordo celebrado com o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), sob o argumento da persistência da febre amarela no país. A fundação atuava no Brasil desde 1923 em cidades litorâneas do Nordeste, assim como em outros países (BRAGA; VALE, 2007).

Em meados dos anos 1950, ações verticalizadas baseadas na eliminação de criadouros das formas imaturas do mosquito promovidas pela OPAS e abrangentes de todo o território nacional possibilitaram a erradicação da espécie (GARCIA, 2016). Desde então, a eliminação

mecânica de criadouros ou, na sua impossibilidade, o tratamento dos criadouros com larvicidas e aplicação de inseticidas passou a ser base do controle vetorial no Brasil no século XX (ZARA *et al.*, 2016).

Inúmeros órgãos governamentais foram criados visando o controle de vetores e epidemias de arboviroses no país. Em 1956 foi criado o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DENERu), que assumiu as ações de combate à febre amarela e malária, incorporando o Serviço Nacional de Febre amarela e a Campanha de Erradicação da Malária. A Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (Sucam), criada em 1967, absorveu as funções do DENERu e coordenou o Programa Nacional de Controle da Febre Amarela e Dengue após a reintrodução do *Ae. aegypti* no Brasil, focalizando as ações na erradicação do vetor. Em abril de 1990, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) foi criada e passou a ser responsável pela coordenação das ações de controle da dengue (BRAGA; VALE, 2007).

A partir de 1996, o MS implementou o Plano de Erradicação do *Ae. aegypti* (PEAa), objetivando a redução dos casos de dengue hemorrágica. O programa preconizava a atuação multissetorial (ação integrada com vários outros ministérios), previa um modelo descentralizado com a participação das três esferas de governo e maior independência local nas formas de controle do vetor (BRAGA; VALE, 2007; GARCIA, 2016; ZARA *et al.*, 2016). O PEAa, contudo, conseguiu apenas iniciar o processo de implantação das ações pretendidas, mediante celebração de convênios. Não foi possível viabilizar a necessária atuação multissetorial, o que pode ser apontado como um dos fatores responsáveis pelo insucesso na contenção do aumento do número de casos de dengue e avanço da infestação do mosquito. A não-universalização das ações municipais e a descontinuidade na execução das atividades de combate ao vetor tem sido apontadas como as principais causas de fracasso do plano. O foco principal de atuação se manteve no uso de inseticidas e a eliminação de criadouros (BRAGA; VALE, 2007; ZARA *et al.*, 2016).

O modelo tradicional de combate aos vetores, baseado na utilização de larvicidas ou inseticidas tem sido considerado de baixa efetividade contra o *Ae. Aegypti* porque os criadouros podem ser rapidamente renováveis por serem produzidos pelo próprio modo de vida cotidiano humano. Neste cenário, os resultados obtidos não apenas no Brasil, mas também em outros países, reforçaram a inviabilidade de uma política de erradicação do vetor (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008). Dessa forma, em 2001, o governo brasileiro desistiu da meta de erradicação do mosquito, modificando sua estratégia para o controle do vetor com a implantação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD) (ZARA *et al.*, 2016).

Em 2002, o Plano Nacional de Controle da Dengue (PNCD) foi elaborado considerando a necessidade de mudanças nos modelos anteriores e fundamentando-se em uma iniciativa que fosse permanente; em campanhas focadas na responsabilização dos indivíduos e famílias no controle dos focos domiciliares; na integração das ações de controle da dengue com a Atenção Básica (AB); na utilização de instrumentos legais na eliminação de criadouros em imóveis; no fortalecimento da vigilância entomológica para ampliar a capacidade de predição e detecção precoce de surtos; na atuação multissetorial; no desenvolvimento de instrumentos mais eficazes de acompanhamento e supervisão das ações (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008). O PNCD implantou o Levantamento Rápido do *Aedes aegypti* (LIRAA), ferramenta que visa reduzir os índices de infestação, identificando as principais áreas de risco nos municípios e os principais criadouros do vetor (BRASIL, 2013a).

De acordo com Zara *et al.* (2016), além dos controles mecânico, biológico (utilização de predadores ou patógenos com potencial para reduzir a população vetorial) e químico realizados de forma conjunta entre Agentes de Combate a Endemias (ACE) e Agentes Comunitários de Saúde (ACS), outras tecnologias têm sido desenvolvidas como alternativas no controle do *Ae. aegypti*, utilizando-se diferentes mecanismos de ação, podendo ser citadas:

- a) Abordagem eco-bio-social: aplicação de conceitos e práticas relacionados à educação social e ao cuidado com o meio ambiente como aliados do controle do mosquito, cuja abordagem possui como elementos principais a transdisciplinaridade, participação social e equidade no envolvimento com as ações de combate ao vetor.
- b) Mapeamento de risco: estratégia desenvolvida para avaliar e identificar áreas de risco aumentado para transmissão das arboviroses em determinados territórios, utilizando estatísticas espaciais locais.
- c) Controle biológico utilizando bactéria *Wolbachia*: bactéria intracelular, inofensiva ao homem e a animais domésticos, encontrada naturalmente em mais de 60% dos insetos, a *Wolbachia* é capaz de reduzir pela metade o tempo de vida de um mosquito adulto, além de produzir incompatibilidade citoplasmática completa, o que resulta em uma progênie estéril. Seu uso objetiva reduzir a transmissão do vírus da dengue pelo mosquito vetor de forma natural e autossustentável por meio da infecção de mosquitos *Ae. aegypti* com cepas específicas dessa bactéria, interrompendo seu ciclo reprodutivo.
- d) Mosquitos dispersores de inseticidas: as fêmeas do *Ae. aegypti* são atraídas até pequenos recipientes (estações de disseminação), tratados com o inseticida piriproxifeno. As micropartículas do inseticida em pó grudam no corpo do mosquito

e são levadas por eles até os criadouros, onde contaminam a água, matando as larvas dos mosquitos.

- e) Nebulização espacial intradomiciliar residual (IRS): aplicação de inseticida residual (a exemplo da deltametrina) dentro das residências, em pontos específicos que atraem os mosquitos adultos.
- f) Mosquitos transgênicos: desenvolvimento de genes letais ou capazes de tornar os insetos estéreis ou transformação/ substituição da população pela introdução de um gene efetor para reduzir ou bloquear a transmissão da doença na população selvagem.
- g) Esterilização de insetos por irradiação: consiste em tratar os insetos machos com uma dose mínima de raios gama ou raios X para induzir rearranjos cromossômicos aleatórios e provocar esterilização dos machos.

Tendo em vista o desafio histórico de redução da densidade populacional do mosquito, a incorporação de novas tecnologias ao PNCD ainda exige estudos que avaliem estratégias de implementação e de impacto para sustentabilidade das intervenções (ZARA *et al.*, 2016). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ainda não há evidências suficientes de que as mais recentes de intervenções de controle de vetores tenham tido algum efeito significativo na transmissão da dengue (GONÇALVES, 2017). Os métodos também mostram limites de eficácia e questões éticas, sugerindo discussões futuras sobre possibilidades que possuam base de integração e gerenciamento que seja sustentável, eficaz, apoiada na comunidade e adaptada localmente para reduzir o ônus das doenças transmitidas pelo *Aedes* (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

2.1.2 Dengue

2.1.2.1 Agente etiológico

O agente etiológico da dengue é um arbovírus (vírus transmitido por insetos ou outros artrópodes) do gênero Flavivirus, uma família de vírus que inclui o vírus da febre amarela, o vírus da encefalite japonesa e o vírus da febre do Nilo Ocidental (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

A partícula viral é esférica, com diâmetro de aproximadamente 40-50nm. O genoma consiste de uma fita simples de RNA, com polaridade positiva e é envolto por nucleocapsídeo e coberto por envelope lipídico contendo as proteínas da membrana. A proteína E é a principal

proteína estrutural e está relacionada com a imunidade e provalmente à virulência da cepa. Além das proteínas estruturais, o vírus DENV possui outras sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) relacionadas à replicação viral e patogênese da doença (OLIVEIRA *et al*, 2009).

Embora sejam reconhecidos quatro sorotipos diferentes do vírus da dengue (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008), em outubro de 2013 foi isolada o que se pensava ser sua quinta variante. Como nenhum outro sorotipo havia sido relatado nos últimos 50 anos, acreditou-se inicialmente que pudesse se tratar de uma variante do sorotipo DENV4; entretanto, quando macacos *rhesus* pré-infectados com os outros quatro sorotipos e que já haviam se recuperado da infecção foram infectados com DENV5, eles produziram um conjunto significativamente diferente de anticorpos, provando que o novo vírus era realmente um novo sorotipo e não uma variante (MUSTAFA, 2015). O DENV5 foi detectado durante a triagem de amostras virais de um fazendeiro de 37 anos internado em um hospital no estado de Sarawak, na Malásia, no ano de 2007. Esse sorotipo segue o ciclo selvático, diferentemente dos outros quatro sorotipos que seguem o ciclo humano (MUSTAFA, 2015).

Os sorotipos do DENV são sorologicamente relacionados, mas antigenicamente distintos, o que confere imunidade homóloga permanente e heteróloga transitória de 2 a 3 meses (isto é, não existe imunidade cruzada; a infecção por um sorotipo só confere imunidade permanente, ou no mínimo duradoura, para aquele sorotipo). Infecções sequenciais, com sorotipos diferentes, podem predispor ao desenvolvimento da dengue grave (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008; OLIVEIRA, 2009).

Além da transmissão pelo vetor, em casos raros, o DENV pode ser transmitido através de transplantes de órgãos ou por transfusão sanguínea a partir de doadores infectados (GONÇALVES, 2017).

A transmissão do DENV pode ser influenciada por fatores humanos como título viral no plasma (variando entre os sorotipos de 6,29 a 7,52 log₁₀ cópias de RNA/ml); tempo de infecciosidade (humanos podem ser infecciosos para o mosquito de 1,5 a 5 dias após início dos primeiros sintomas); tipo de infecção (sintomáticos apresentam maior nível virêmico) (PACIDÔNIO, 2014).

2.1.2.2 Histórico mundial e brasileiro

Considerada mundialmente a arbovirose de maior relevância, a dengue, uma doença febril aguda que pode variar desde formas oligossintomáticas até formas graves capazes de desencadear óbito, é causada por um Flavivírus, da família Flaviviridae, transmitido por mosquito do gênero *Ae. aegypti* (Stegomyia) (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Assim como a febre amarela, a dengue é considerada um problema histórico de Saúde Pública, sendo associada às epidemias nos séculos XVII, XVIII, XIX e princípio do século XX. Sua expansão geográfica esteve intimamente ligada à expansão global do *Ae. aegypti* da África para outras partes dos trópicos devido à expansão do comércio marítimo e da indústria nos séculos XVII e XVIII (GUBLER, 2004).

A origem do termo dengue remonta a este período. Rezende (1997) descreve que para muitos a palavra seria de origem africana e teria sido levada para o Caribe pelos escravos, sendo associada ao significado de comportamento infantil birra, choro, manha, mas também a câibras de início súbito. No Dicionário de Medicina Popular de 1890, apesar de identificar a dengue por este termo, assim como era conhecida nas Antilhas, o autor descreve a doença, responsável pela epidemia que ocorreu no Rio de Janeiro a partir de 1846 como polca, dança que se encontrava em moda na época. A incorporação do termo aos dicionários da língua portuguesa ocorreu a partir de 1899, quando então passou a integrar o vocabulário médico do nosso idioma, a exemplo do que ocorrera em inglês, francês e alemão (REZENDE, 1997).

A data e local exatos dos primeiros casos são alvo de controvérsias no meio científico antes do isolamento do agente causal. Os primeiros registros de uma doença com manifestações clínicas semelhantes à dengue (febre, rash, artralgia, mialgia e manifestações hemorrágicas) são originários da China e constam em uma enciclopédia de sintomas de doenças e remédios, publicada durante a Dinastia Chin (245-420 A.C.). A doença foi relacionada à insetos voadores presentes em locais alagados e chamada de “veneno da água” (GUBLER, 1998).

Registros de epidemias com indivíduos apresentando sintomas clínicos semelhantes à arbovirose foram descritas nas Antilhas Francesas e Caraíbas, em 1635; no Panamá e América Central, em 1699 (GUBLER, 1998); nos anos 1779 na Ásia e África (Jacarta, na Indonésia e Cairo, Egito) e em 1780 na América do Norte (Filadélfia, nos Estados Unidos), apontando para a suspeita inicial de uma distribuição generalizada dos vetores (Guzman; Istúriz, 2010). Contudo, o primeiro caso confirmado foi descrito por Benjamin Rush em 1789, que cunhou o termo “febre quebra-ossos” devido artralgia e miagia frequentes (Guzman; Istúriz, 2010).

A difusão do DENV e do vetor *Ae. aegypti* pela zona tropical mundial ocorreu principalmente por via marítima, no período de expansão comercial entre os séculos XVIII e XIX. Usando a água armazenada nos navios como local de reprodução, o mosquito manteve seu ciclo de transmissão mesmo em viagens longas; entretanto, a frequência das epidemias era menor, com intervalos de 10 a 40 anos, em razão da velocidade do meio de transporte utilizado (GUBLER, 2002). Durante este período é provável que o vírus tenha se tornado endêmico em muitos centros urbanos tropicais. Gubler (1998) destaca que em períodos interepidêmicos, quando não havia transmissão aparente da doença, visitantes não imunes invariavelmente contraíam uma doença semelhante à dengue poucos meses após sua chegada.

Entre 1823 a 1901 as trocas marítimas comerciais e o comércio de escravos podem ter contribuído para a ocorrência de surtos pandêmicos em Zanzibar, Calcutá, Antilhas Ocidentais e Honk Kong (HENCHAL; PUTNAK, 1990). No século XX, grandes epidemias ocorreram em intervalos regulares em todos os locais onde fosse registrada a presença do vetor: Estados Unidos (1922), Austrália (1925-1926; 1942), Grécia (1927-1928) e Japão (1942-1945) (227). Na América tropical e subtropical acarretou grandes epidemias após a segunda metade do século XX, devido ao fato de vários sorotipos terem se tornados endêmicos em diferentes países (HENCHAL; PUTNAK, 1990).

Além do período de expansão da indústria naval e do comércio nos séculos XVIII e XIX, a Segunda Guerra Mundial também pode ser considerada um marco determinante do aumento da incidência e da transmissão do DENV, particularmente no sudeste asiático e região do Pacífico. Alterações ecológicas, demográficas e epidemiológicas (GUBLER, 1998) causadas pela guerra expandiram a distribuição geográfica e aumentaram as densidades populacionais de *Ae. aegypti*; a hiperendemicidade tornou-se comum à maioria dos países do Sudeste Asiático devido co-circulação de vários sorotipos da DENV e alguns anos depois a febre hemorrágica epidêmica da dengue surgiu na região (primeira epidemia em Manila, nas Filipinas, de 1953 a 1954); a urbanização nos anos pós-guerra potencializou epidemias da arbovirose e da sua forma hemorrágica durante a toda década de 1970 (GUBLER, 1998). Durante as décadas de 1950 a 1970, com o isolamento das ilhas do Pacífico e uma bem-sucedida campanha americana de erradicação, o vetor chegou a ser bem controlado. Todavia, com a dissolução da campanha na década de 1970, houve re-invasão maioria dos países da região (GUBLER, 2002).

A modernização dos meios de transporte, facilitando o movimento de pessoas e mercadorias entre diferentes regiões mundiais, ampliou a capacidade de dispersão do mosquito e do vírus. Como resultado, a dengue e a dengue hemorrágica espalharam-se do Pacífico para diferentes regiões do globo (GUBLER, 1998) e o DENV tornou-se endêmico nos trópicos

(HENCHAL; PUTNAK, 1990). Nas Américas, a primeira grande epidemia ocorreu em Cuba, em 1981, com 24 mil casos e 158 mortes reportadas durante um período de 3 meses (FAÇANHA, 2010).

No Brasil, a introdução do mosquito no país ocorreu provavelmente via navios negreiros (SILVA *et al.*, 2008b). O primeiro relato de uma doença com sintomas clínicos semelhantes à dengue ocorreu em 1846 no Rio de Janeiro, sendo seguido por casos em Valença (RJ) em 1886 e Curitiba em 1917. Em 1923, com a publicação do estudo intitulado “O dengue em Nichteroy”, foi possível determinar a etiologia da doença antes do isolamento viral em virtude da qualidade do relato clínico. Entre as décadas de 1920 e 1980 praticamente não foram descritos casos da arbovirose no país (OLIVEIRA, 2009).

Embora políticas de combate ao *Ae. aegypti* tenham sido propostas, até o início do século passado o foco foi a erradicação da febre amarela, doença com maior magnitude de casos do que a dengue, mas que possui vetor comum a esta. A epidemia de febre amarela de 1902 mobilizou o primeiro grande esforço para erradicação do mosquito; contudo como não houve sucesso, a capital do país passou por nova epidemia na década de 1920 (SILVA *et al.*, 2008b). A erradicação do mosquito foi admitida em caráter oficial em 1942, após trabalhos realizados em Recife e o reconhecimento da OPAS em 1947 catalisou uma campanha em todo o continente americano (SILVA *et al.*, 2008b).

A primeira epidemia brasileira, documentada clínica e laboratorialmente ocorreu no início da década de 1980 do século XX, no Estado de Roraima, em Boa Vista, quando foram isolados os sorotipos dos DENV1 e DENV4 (FAÇANHA, 2010; VIANA; IGNOTTI, 2013) e até a metade desta década houve um período de silêncio epidemiológico (CÂMARA *et al.*, 2007).

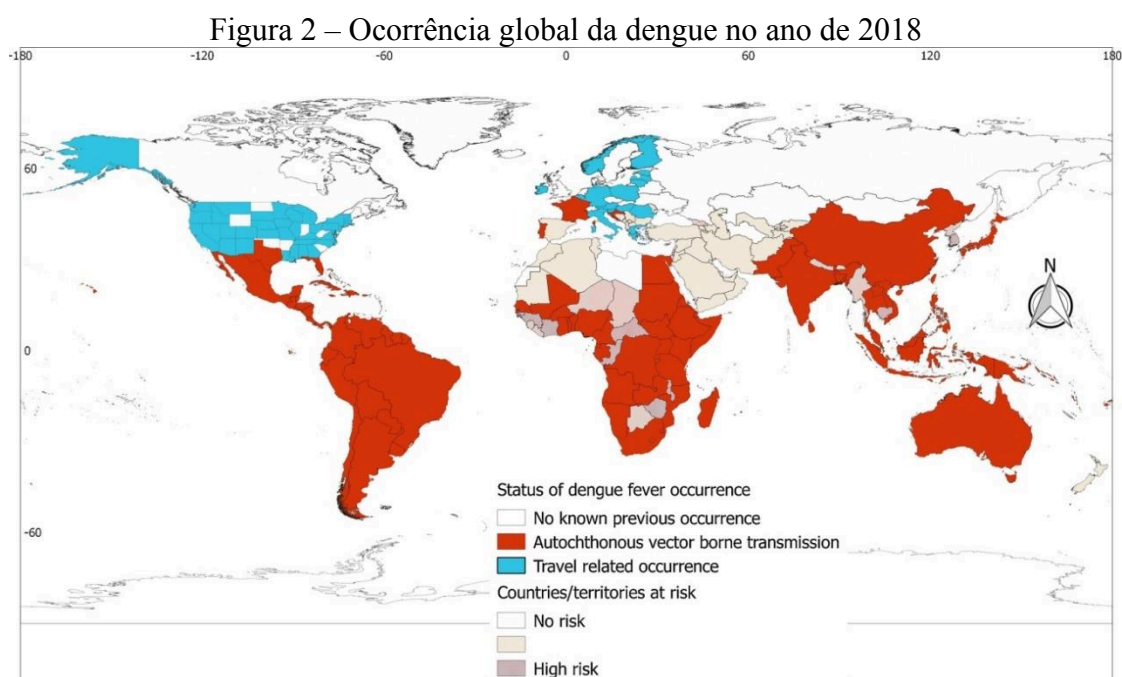
A reintrodução no Brasil ocorreu em 1986, no Rio de Janeiro, com subsequente disseminação para outras regiões (Nordeste, Centro-Oeste e outros estados do Sudeste). Os sorotipos DENV2 e DENV3 entraram no país em 1990-1991 e 2001-2002 respectivamente. A dengue tornou-se endêmica e um dos principais problemas de Saúde Pública (CÂMARA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2008b; OLIVEIRA, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Em 2001, a FUNASA, que havia sido criada em 1990 para coordenar as ações de controle da dengue, abandonou oficialmente a meta de erradicação do *Aedes* e passou a trabalhar com o objetivo de controlar o vetor (BRAGA; VALE, 2007). A OPAS reconheceu a impossibilidade de adoção de estratégias de erradicação por todos os países em 1994 (discutida desde 1985), quando passou a recomendar a adoção de programas de controle integrado (PAHO, 1994; TEIXEIRA *et al.*, 1999).

Embora esteja listada entre uma das metas de prioridade de saúde pela OMS, sua manutenção na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) (WHO, 2010) tem sido questionada pelo seu perfil de financiamento e produção científica crescente nos últimos 20 anos (MORAN *et al.*, 2012; SILVA; LAGE; GUIMARÃES, 2014). Porém, por atender a critérios importantes comumente usados para DTNs (como atingir especialmente populações urbanas de áreas tropicais densamente povoadas e empobrecidas), a dengue permanece assim classificada e carecendo de intervenções eficazes baseadas na comunidade, especialmente para a prevenção primária (HOTEZ; FUJIWARA, 2014; HORSTICK; TOZAN; WILDER-SMITH, 2015).

2.1.2.3 Epidemiologia

Considerada uma doença endêmica ou pandêmica reemergente, a dengue ocorre praticamente em todas as regiões tropicais ou subtropicais do planeta, como Ásia, Pacífico, Austrália, Américas e Caribe (FIGURA 2) (VIANA; IGNOTTI, 2013). Estima-se que ocorram, anualmente, de 50 a 100 milhões de infecções por dengue, além dos casos estarem expandindo-se para novos países, pequenas cidades e áreas rurais (BRASIL, 2017a). Embora sua incidência tenha crescido dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas, muitos casos ainda são subnotificados ou diagnosticados erroneamente como outras doenças febris devido sua forma assintomática ou leve e autogerenciada (CDC, 2019).

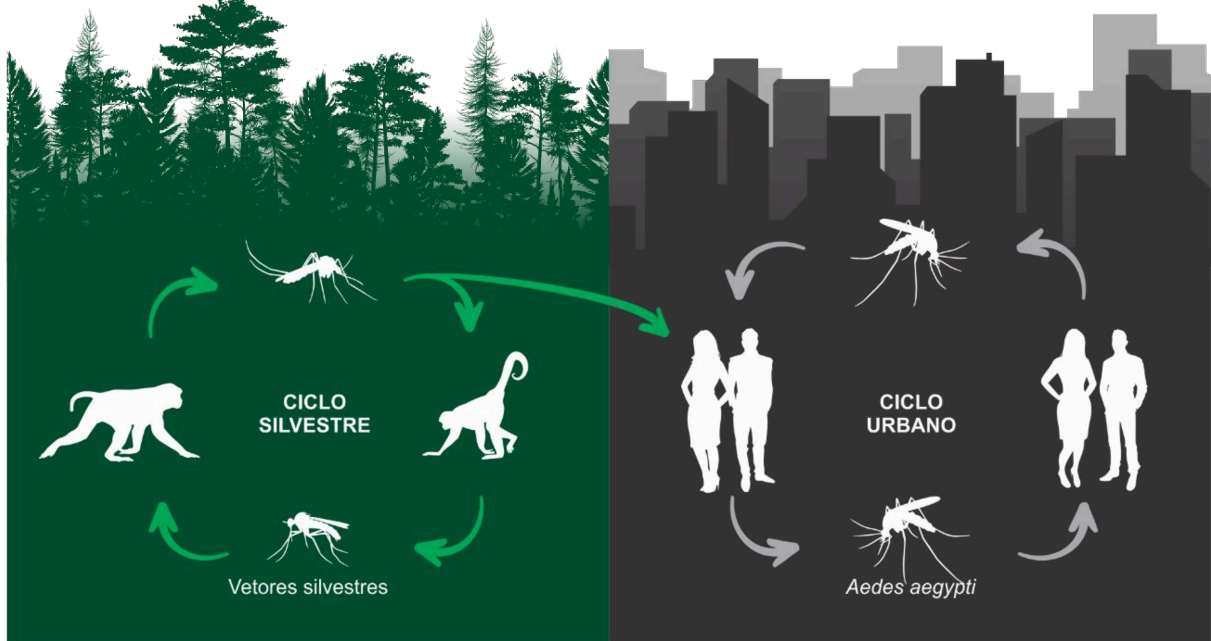


Fonte: LETA *et al.* (2018).

A transmissão da doença é limitada pela distribuição do seu vetor, mas foi potencializada no pós-Segunda Guerra Mundial, com o aumento do número de viagens internacionais (OLIVEIRA, 2009). Particularmente em relação às viagens aéreas, o constante movimento de humanos infectados em diferentes áreas mundiais tem promovido introduções repetidas de novas cepas e sorotipos virais, aumento as áreas de risco para a arbovirose (GUBLER, 1998).

Sua dinâmica de transmissão possui um ciclo silvestre e um ciclo urbano (FIGURA 3), tendo sido descrito na Ásia e na África um ciclo selvagem envolvendo macacos (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR, 2008).

Figura 3 – Ciclos de transmissão da dengue



Fonte: adaptado de Gubler (2004).

A expansão geográfica e o aumento explosivo do número de casos observados nas últimas décadas têm sido atribuídos a fatores como crescimento populacional, aglomeração urbana, utilização de meios de transporte rápidos para circulação de pessoas e mercadorias, condições ecológicas favoráveis à proliferação do vetor e sua adaptação aos ambientes domésticos e peridomésticos urbanos (CÂMARA *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2017; GIANG *et al.*, 2018). Mesmo com a implementação de programas de erradicação ou controle do vetor os picos epidêmicos têm sido cada vez maiores, em períodos que se repetem a cada 3-5 anos (BRASIL, 2009).

Apesar da mortalidade por dengue ser 99% evitável (CARABALI *et al.*, 2015), o aumento no número de sorotipos co-circulando em uma determinada região é um indicador-chave da progressão para a hiperendemicidade e aumento da frequência de formas graves da doença

(MESSINA *et al.*, 2015). Descrito pela primeira vez por Halstead *et al.* (1983) para explicar a ocorrência das formas hemorrágicas do dengue, a teoria (*Antibody dependent enhancement-ADE*) descreve o fenômeno de amplificação da resposta imunológica que ocorre em pacientes infectados por mais de um sorotipo de vírus da dengue ao longo de sua vida. Na vigência de uma infecção secundária por um sorotipo heterólogo de DENV, a resposta de anticorpos em humanos é direcionada principalmente contra o sorotipo do vírus da infecção anterior e os anticorpos assim produzidos são frequentemente não neutralizantes contra o sorotipo heterólogo em comparação com o sorotipo infectante original da infecção primária.

A gravidade da infecção pode ser determinada por alguns fatores de risco. Um dos mais importantes é a hiperendemicidade, uma vez que esta aumenta a probabilidade de infecções secundárias e de ocorrência de cepas mais virulentas (MOTA *et al.*, 2012). A ocorrência das formas hemorrágicas da dengue também tem sido explicada pela presença de anticorpos após infecções sequenciais por diferentes sorotipos. O mecanismo envolve a sensibilização do indivíduo, ampliando a resposta imunológica pela segunda infecção (TEIXEIRA *et al.*, 1999). Outros fatores de risco estão associados às características do hospedeiro já citadas, como a idade, os status imune e nutricional, a predisposição genética, a presença de infecções secundárias e doenças crônicas, dentre outros (MOTA *et al.*, 2012).

Como a infecção pelo DENV confere imunidade permanente apenas para o sorotipo para o qual ocorreu a infecção, populações que vivem em áreas endêmicas mantêm-se susceptíveis a infecções pelos outros sorotipos (MOTA *et al.*, 2012). Mais de uma centena de países em todo o mundo são consideradas áreas endêmicas, especialmente o Sudeste Asiático, as Américas, o Pacífico Ocidental e a África (GIANG *et al.*, 2018). Tal fato demonstra a competência dessas infecções, sua elevada força de transmissão e o potencial aumento da vulnerabilidade de populações, com graves efeitos nos sistemas de saúde (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2017).

Avaliado como o país com a maior carga de patologias relacionadas às doenças negligenciadas da região latino-americana e caribenha (HOTEZ; FUJIWARA, 2014), o Brasil também está listado entre os países com o maior número de casos de dengue (HOTEZ; FUJIWARA, 2014) devido a combinação de deficiente infraestrutura sanitária, intervenções pouco eficazes e condições ambientais propícias (ALMEIDA *et al.*, 2017). No país, a doença apresenta um padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano, período mais quente e úmido, típico dos climas tropicais (BRAGA; VALE, 2007).

Os casos de dengue hemorrágica passaram a ocorrer no Brasil a partir de 1990 com a introdução do DENV2 no estado do Rio de Janeiro (SILVA JÚNIOR; PIMENTA JÚNIOR,

2008). O sistema brasileiro de vigilância identificou a circulação contínua dos quatro sorotipos virais desde o início da década de 2010, além do aumento na frequência e magnitude de epidemias, das formas graves e dos óbitos pela doença (NASCIMENTO *et al.*, 2017). O período entre os anos de 2010 e 2015 marcou o cenário de maior transmissão da infecção no país, com cerca de seis milhões de prováveis casos (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

O cenário epidemiológico de circulação sucessiva e intensa dos sorotipos da dengue, além da possibilidade de hiperendemicidade também levou ao aumento do número de casos em segmentos populacionais sob maior vulnerabilidade de agravamento, como crianças, idosos e gestantes (BRASIL, 2016a; NASCIMENTO *et al.*, 2017). Desde a introdução do vírus os adultos jovens foram os mais atingidos pela doença, mas a partir de 2006, com a recirculação do DENV2, houve um aumento no número de casos de formas graves e hospitalizações, especialmente entre crianças (FAÇANHA, 2010). Um estudo caso-controle realizado no Rio de Janeiro demonstrou maior chance de dengue grave em crianças maiores de 10 anos durante a epidemia causada pelo sorotipo DEN-2, o que poderia estar associado à ocorrência de infecções subsequentes com diferentes sorotipos (WAKIMOTO *et al.*, 2018).

Na região Nordeste também houve um aumento no número de casos em gestantes, principalmente nos primeiros meses do ano de 2015; contudo, tal incremento não foi observado de forma expressiva em outros anos, tampouco nas demais regiões do país (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

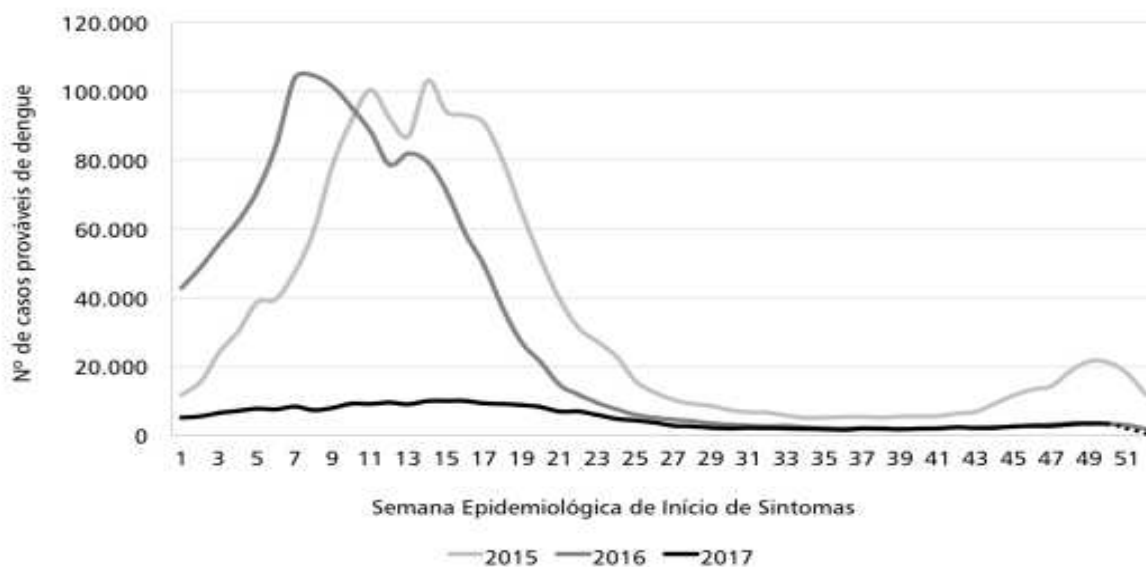
Considerando-se a semelhança das manifestações clínicas entre esta arbovirose e a doença aguda por zika, para Nascimento *et al.* (2017) os resultados sugerem que o pico de notificações de dengue em gestantes observado a partir de 2015 seja reflexo da identificação precoce da epidemia de ZIKV. Por outro lado, ainda segundo estes autores, a semelhança sintomatológica entre as duas arboviroses pode ter mascarado um número muito maior de casos de zika que o registrado em fontes oficiais, devido limitações no diagnóstico diferencial entre as duas arboviroses e ausência de ficha de notificação específica, o que pode ter dificultado a identificação precoce dos casos desta doença infecciosa.

Em 2016 foram registrados 1.483.623 casos prováveis e em 2015, 1.688.688. Em 2017, até a semana epidemiológica (SE) 52 (1/1/2017 a 30/12/2017), foram registrados 252.054 casos prováveis de dengue no país (Figura 4), com uma incidência de 122,3 casos/100 mil hab., e outros 247.206 casos suspeitos foram descartados (BRASIL, 2018a).

Até a SE 52, a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis (86.386 casos; 34,3%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões Centro-Oeste (78.729 casos; 31,2%), Sudeste (59.601 casos; 23,6%), Norte (22.660 casos; 9,0%) e Sul (2.455

casos; 1,14.678 casos; 1,9%) (BRASIL, 2018a). Em relação às gestantes, foram registrados 2.160 casos prováveis, sendo 949 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN NET) (BRASIL, 2018a).

Figura 4 – Casos prováveis de dengue, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017



Fonte: BRASIL (2018a).

A ocorrência de mais de 40 mil casos entre gestantes no período de 2007 a 2015 evidencia a carga que a doença apresenta para um dos grupos que requer atenção especial dos serviços de saúde. Como esperado, a incidência de dengue neste grupo acompanhou a ocorrência de casos na população geral, em todas as regiões do país, tendo-se observado elevação no número pelo sistema de vigilância. Entretanto, a letalidade por dengue entre as gestantes foi superior à da população de mulheres em idade fértil não gestantes (NASCIMENTO *et al.*, 2017; PAIXÃO *et al.*, 2018), com maior risco de óbito no terceiro trimestre de gestação (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

A maior incidência entre gestantes pode estar associada a maior procura destas por serviços de saúde na ocorrência de sintomas da doença e à maior atenção por serem consideradas grupo especial para atendimento. De acordo com Nascimento *et al.* (2017), neste cenário, a subnotificação de casos pode ser menor e os dados de ocorrência mais fidedignos quando comparados aos casos entre a população geral.

O declínio da incidência de dengue nas Américas a partir de 2017, incluindo casos graves e fatais, levou à reunião de um grupo de especialistas de instituições científicas e acadêmicas,

funcionários do MS da América Latina e funcionários da OPAS/OMS para revisão e discussão de evidências epidemiológicas explicativas deste comportamento (PEREZ *et al.* 2019). Deste encontro, emergiram três hipóteses: mudanças nos sistemas de vigilância epidemiológica; imunidade cruzada temporária ou duradoura gerada pela circulação simultânea de vários arbovírus; mudanças na densidade e competências dos vetores causadas pelas alterações climáticas vivenciadas mundialmente, com possível efeito na competência vetorial.

A despeito do papel da interação de eventos multifatoriais no declínio dos casos observados a partir de 2017 como modificações na imunidade humana, melhoria do controle de vetores e alterações ou adaptações vetoriais/virais, o grau e a força desses elementos como efeito explicativo ainda não são totalmente conhecidos. São necessários mais estudos imunológicos e entomológicos, além de modelos matemáticos espaço-temporais a fim de estimar os efeitos e dinâmica destes fatores na explicação do quadro epidemiológico dos ciclos endêmicos e epidêmicos (PEREZ *et al.* 2019).

2.1.2.4 Manifestações clínicas

A dengue pode apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo desde quadros assintomáticos até formas hemorrágicas. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica, de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, possíveis de evoluir a óbito (BRASIL, 2017a).

A forma não-grave da dengue ou dengue sem sinais de alarme, é considerada uma doença de jovens e adultos, autolimitada e raramente fatal (GONÇALVES, 2017).

Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação.

Na fase febril, a primeira manifestação é a febre com duração de dois a sete dias, geralmente alta (39° a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, astenia, mialgia, artralgia e dor retroorbitária (BRASIL, 2017a).

A cefaleia, em geral, é holocraniana e a dor retroorbital piora com o movimento ocular. As dores articulares e ósseas são generalizadas e associadas à sensação de “corpo quebrado”. A mialgia é intensa, pode dificultar a deambulação e tende a predominar na região lombar (SOUZA *et al.* 2008).

O exantema, presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas dos pés e palmas das mãos, podendo se apresentar sob outras formas, com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre (BRASIL, 2017a).

Anorexia, náuseas e vômitos podem se fazer presentes. A anorexia pode ocorrer desde o início dos sintomas, piorar com a febre ou se prolongar nos casos que evoluem com hepatite anictérica. Náuseas e vômitos pós-prandiais podem ocorrer com a remissão do quadro febril (3º ou 4º dia). A diarreia está presente em um percentual significativo dos casos (SOUZA *et al.* 2008).

Hemorragias podem ocorrer na fase de melhora da febre e dos sintomas dolorosos em pele e mucosas, de forma leve, espontânea ou provocada pela prova do laço ou escovação. Em situação de maior gravidade podem ocorrer hemorragia visceral, vaginal e renal (SOUZA *et al.* 2008).

Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite (BRASIL, 2017a).

A maioria das infecções por DENV é assintomática (subclínica) ou resulta na febre clássica da dengue: febre leve e sintomas parecidos com resfriado (PAHO, 1994). Entretanto, aproximadamente 0,5% das infecções resultam em manifestações graves da doença, que podem ser fatais em 5% dos casos (GONÇALVES, 2017). Apesar das teorias que buscam explicar a ocorrência dos casos graves, os fatores que levam algumas infecções a se apresentarem brandas e outras graves ainda não estão esclarecidos (GONÇALVES, 2017).

A fase crítica, que se inicia na defervescência da febre (3º e 7º dia após início dos sintomas), pode se apresentar em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e ser acompanhada por sinais de alarme e/ou gravidade: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural e/ou lipotímia; hepatomegalia maior que 2cm abaixo do rebordo costal; sangramento de mucosa; aumento progressivo do hematócrito (BRASIL, 2017a). Em uma revisão sistemática sobre fatores clínicos e laboratoriais associados à gravidade da dengue em crianças destacam-se: dor abdominal, sangramento, hepatomegalia, letargia, infecção secundária e obesidade (WAKIMOTO *et al.*, 2015).

Os casos graves são caracterizados por sangramento grave, disfunção grave de órgãos ou extravasamento grave de plasma e o choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido pelo extravasamento (pode ocorrer entre o 4º e o 5º dia, geralmente precedido por sinais de alarme) (BRASIL, 2017a).

São sinais de choque: pulso rápido e fraco; diminuição da pressão arterial (diferença entre as pressões sistólica e diastólica, ≤ 20 mmHg em crianças; em adultos, esse valor indica choque mais grave); extremidades frias; demora no enchimento capilar; pele úmida e pegajosa; e

agitação. Alguns pacientes ainda podem apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade (BRASIL, 2017a).

A existência de genótipos virulentos específicos que se replicam em níveis elevados resultando em aumento da resposta imune e aumento da doença; a predisposição genética à doença grave em certas populações e outros fatores de risco, como idade, sexo e nutrição tem sido postulado como fatores importantes na patogênese da dengue grave com manifestações hemorrágicas (GONÇALVES, 2017).

2.1.2.5 Classificação

Em 1997 a OMS desenvolveu um sistema de classificação dos casos de dengue, segundo apresentações clínicas da doença: febre da dengue (FD), febre hemorrágica da dengue (FHD - caracterizada por derrames plasmáticos, manifestações hemorrágicas, hepatomegalia e insuficiência circulatória) e síndrome do choque da dengue (SCD - caracterizada pela insuficiência circulatória). A FHD era dividida em 4 graus; os graus I e II classificados como FHD, e os graus III e IV considerados SCD (GONÇALVES, 2017).

Todavia, alguns estudos apontaram problemas neste sistema de classificação, como rigidez das definições, baixa sensibilidade e dificuldade de aplicação do esquema de classificação dos casos devido diferentes parâmetros laboratoriais e clínicos como dengue com hemorragia, mas sem extravasamento plasmático, ou dengue com choque, mas sem cumprir os 4 critérios da FHD (GONÇALVES, 2017).

A OMS revisou a classificação da dengue em 2009, propondo inovações baseadas em níveis de severidade. As alterações foram apoiadas na dificuldade de utilização da classificação anterior devido alterações na epidemiologia da doença e potencial de utilidade da nova proposta para a triagem de doentes, especialmente durante surtos. Os casos passaram a ser classificados em dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue Grave (WHO, 2009). A maior parte dos casos graves ocorre pelo extravasamento plasmático, mas outras manifestações clínicas também podem indicar gravidade tais como hemorragias e comprometimento de órgãos (BRASIL, 2016a).

Os critérios de classificação dos casos de dengue utilizados no Brasil seguem a proposta definida pela OMS segundo a gravidade. Até 2013 o MS adotou a primeira classificação proposta em 1997: febre da dengue (FD), febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD). Até este ano foi utilizado também uma classificação intermediária denominada “dengue com complicações” (DCC), que inclui todo caso não enquadrado nos

critérios de diagnóstico de FHD (NASCIMENTO *et al.*, 2017). A partir do ano de 2014 o sistema de vigilância brasileiro passou a utilizar a nova classificação da dengue, adotando o critério da OMS definido em 2009: dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave (essa última caracterizada pelo extravasamento plasmático, sangramento importante e grave disfunção de órgãos) (BRASIL, 2016a; NASCIMENTO *et al.*, 2017). A adoção dessa abordagem reconhece que esta arbovirose é uma doença dinâmica e sistêmica que pode evoluir para remissão dos sintomas ou pode agravar-se, exigindo constante reavaliação e observação para que as intervenções sejam oportunas e que os óbitos não ocorram (BRASIL, 2016a; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

2.1.2.6 Diagnóstico

A abordagem laboratorial para investigação da dengue pode abranger diferentes tipos de exames e de acordo com o quadro clínico podem ser utilizados desde os mais simples e rotineiros, como mais específicos (SILVA *et al.*, 2008a). Contudo, dado o cenário brasileiro de confirmação de casos autóctones de chikungunya desde 2014 e de infecções pelo ZIKV desde 2015, o diagnóstico diferencial se faz importante para o manejo clínico dos casos e vigilância das arboviroses (BRASIL, 2016a). O MS destaca algumas particularidades a respeito do diagnóstico diferencial entre estas doenças (QUADROS 3 e 4):

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial: dengue x chikungunya

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Chikungunya
Intensidade da febre	++	+++
Exantema	+ (D5-D7)	++ (D1-D4)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+++
Dor retrorbital	+++	+
Sangramentos	++	-/+
Choque	-/+	-
Plaquetopenia	+++	+
Leucopenia	+++	++
Linfopenia	++	+++
Neutropenia	+++	+
Evolução após fase aguda	Fadiga	Artralgia crônica

Fonte: BRASIL (2016a).

Legenda: +++=70-100% dos pacientes; ++=40-69%; +=10-39%; +/-=

Quadro 4 – Diagnóstico diferencial: dengue x zika

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Zika
Intensidade da febre	++	+/ausente
Exantema	+ (D5-D7)	++++ (D2-D3)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+
Dor retrorbital	+++	++
Conjuntivites	-/+	+++
Sangramentos	++	-
Choque	-/+	-
Leucopenia/trombocitopenia	+++	-

Fonte: BRASIL (2016a).

A despeito do reconhecimento das manifestações clínicas, o diagnóstico laboratorial é uma ferramenta importante em virtude da ocorrência de inúmeras doenças que cursam com sintomatologia semelhante à Dengue (NOGUEIRA, 2008; OLIVEIRA, 2009).

Em média até 5 dias após o início dos sintomas, os vírus podem ser detectados no sangue. Após este período são depurados com o surgimento dos anticorpos neutralizantes, que por sua vez tornam-se detectáveis a partir dessa fase (FAÇANHA, 2010). Dessa forma, a janela mais indicada para diagnosticar infecção pelo DENV dá-se do início da febre até 10 dias pós-infecção (GONÇALVES, 2017).

O padrão-ouro para confirmação sorológica de uma infecção por DENV é a soroconversão de anticorpos IgM e IgG (GONÇALVES, 2017). A presença de IgM ou de altos níveis de IgG em soro de infecção aguda de um caso suspeito de Dengue sugere provável infecção por DENV (PAHO, 1994; WHO, 2009).

Os testes mais comumente utilizados para diagnosticar infecções pelo DENV são os sorológicos por serem mais simples, terem custo mais baixo quando comparado à outras técnicas e permitirem o diagnóstico da Dengue desde a fase aguda até a fase convalescente (NOGUEIRA, 2008; GONÇALVES, 2017).

Existem quatro testes sorológicos que podem ser utilizados para o diagnóstico da Dengue: inibição da hemaglutinação, fixação do complemento, teste de neutralização e MAC-ELISA (immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assay). Entre estes, a captura de anticorpos da classe IgM (Mac-ELISA) é o mais utilizado na confirmação de casos suspeitos de dengue devido seu mais fácil manejo quando comparado a técnicas como cultura celular ou detecção de ácido nucleico (NOGUEIRA, 2008; FAÇANHA, 2010; GONÇALVES, 2017).

Em infecções primárias imunoglobulina M (IgM) é detectada a partir do quinto dia após o início da doença na maioria dos indivíduos infectados, a imunoglobulina G (IgG) de 10 a 15 dias após o início da Dengue, permanecendo até 30 a 60 dias e os títulos de anticorpos na inibição da hemaglutinação (HI) atingem um pico de 640. Em infecções secundárias a IgM aparece mais cedo ou ao mesmo tempo, mas geralmente com títulos mais baixos do que na infecção primária. Os títulos de anticorpos na inibição da hemaglutinação (HI) a partir de 1280 são comuns em infecções secundárias. (GONÇALVES, 2017).

Devido as frequentes reações cruzadas dos anticorpos aos Flavivirus, (especialmente quando os anticorpos são formados por uma infecção secundária, onde reagem cruzadamente com os outros sorotipos de DENV, ou outros flavivírus), o diagnóstico específico através de exames sorológicos frequentemente não é possível. Para tal exigem-se amostras pareadas de soro, cuja demora no diagnóstico raramente conclui o resultado (FAÇANHA, 2010; GONÇALVES, 2017).

A detecção do DENV pelo PCR é mais sensível do que o isolamento em cultivo de células (NOGUEIRA, 2008). Sua sensibilidade, especificidade e rápida detecção de quantidades mínimas de material genético em amostras humanas o tornam uma ferramenta laboratorial muito útil para o diagnóstico da Dengue, além de fornecer o diagnóstico de múltiplas infecções (FAÇANHA, 2010).

Esta técnica permite a detecção de quantidades reduzidas de ácido nucleico viral presente nas amostras biológicas, pela amplificação do c-DNA obtido a partir do RNA viral, utilizando-se iniciadores específicos dos sorotipos do DENV. Pode ser realizado em amostras de sangue, líquido céfalo-raquidiano e fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro) líquido céfalo-raquidiano e fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro) e ainda em lotes de mosquitos vetores (BRASIL, 2017a).

A maior probabilidade de detecção do ácido nucleico viral ocorre durante a fase de viremia, na primeira semana após o início dos sintomas, (preferencialmente até o 5º dia) (NOGUEIRA, 2008; GONÇALVES, 2017).

O isolamento viral é considerado o padrão ouro para diagnóstico da dengue por ser confiável e definitivo na confirmação de casos suspeitos e do sorotipo envolvido; contudo, por depender de infraestrutura para a cultura da célula torna-se limitado a laboratórios de pesquisa (NOGUEIRA, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2009; BRASIL, 2017a). Para a identificação viral, utiliza-se a técnica de imunofluorescência, que se baseia na reação de um anticorpo marcado com um fluorocromo (anticorpos fluorescentes), com seu antígeno homólogo (BRASIL, 2017a). Assim como para o PCR, a maior probabilidade de detecção do ácido nucleico viral

ocorre durante a fase de viremia, na primeira semana após o início dos sintomas (NOGUEIRA, 2008). A amostra de sangue total deverá ser coletada até o 4º dia do início dos sintomas durante a fase de viremia da doença, que se inicia no período febril (BRASIL, 2009; BRASIL, 2017a).

O fígado é o órgão que mais tem produzido isolamento/detecção do DENV, embora possa ser realizado em amostras de sangue, líquido céfalo-raquidiano e fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro) (NOGUEIRA, 2008; BRASIL, 2017a).

A proteína não estrutural 1, presente nos DENV, mais conhecida como NS1 é uma glicoproteína imunogênica que atua na fase precoce da infecção viral. Sua utilização surgiu da necessidade de utilização de um biomarcador que pudesse ter capacidade para detecção sensível do DENV na fase aguda da doença, já que a infecção a resposta imune produz imunoglobulinas apenas nos estágios mais tardios da infecção por Dengue (GONÇALVES, 2017).

A NS1 é liberada na circulação sanguínea em altas concentrações durante a replicação viral (fase inicial da doença), variando de acordo com a gravidade da infecção, com o status imunológico (infecção é primária ou secundária) e com o sorotipo (GONÇALVES, 2017). A amostra de sangue deverá ser coletada até o 5º dia do início dos sintomas (BRASIL, 2009).

O teste apresenta alta sensibilidade (variável de acordo com o sorotipo) durante os primeiros dias da febre, sendo encontrado tanto na infecção primária quanto na secundária e está disponível em duas metodologias: NS1 teste rápido (imunocromatográfico) e NS1 ELISA. A interpretação do resultado deve ser feita com cautela porque resultados negativos não afastam a possibilidade de dengue (BRASIL, 2017a).

O diagnóstico histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica para detecção de antígenos virais é realizado nos casos fatais, na impossibilidade de obtenção de amostras de sangue ou líquor para o diagnóstico da infecção (OLIVEIRA, 2009; BRASIL, 2017a).

Essa técnica é bastante sensível e específica, sendo considerada exame confirmatório e deve ser utilizada após o diagnóstico histopatológico presuntivo (BRASIL, 2017a). Podem ser usados tecidos fixados (fígado, pulmões, timo, linfonodos, pele, baço, medula óssea) (OLIVEIRA, 2009; BRASIL, 2017a).

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de dengue é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área (QUADRO 5) (BRASIL, 2017a).

Quadro 5 – Orientações para diagnóstico laboratorial da dengue

Método de diagnóstico	Tipo de espécime biológico	Quantidade	Período para coleta
Isolamento viral	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adultos: 10ml	1º ao 5º dia da doença
RT-PCR			
Deteção da proteína NS1 do vírus	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)
Sorológico	Sangue/soro Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adultos: 10ml	Entre o 6º e 30º dia após o início dos sintomas
Histopatologia Imuno-histoquímica	Tecidos Obtenção da amostra: necropsia ou punção	-	Logo após o óbito (no máximo até 12 horas)

Fonte: Adaptado de BRASIL (2017a).

Exames inespecíficos

Hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina são os exames inespecíficos mais importantes para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme ou gravidade; pacientes em situações especiais, como crianças, gestantes, idosos (>65 anos); portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus, asma brônquica, alergias, doenças hematológicas ou renais crônicas, doença grave do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica ou doença autoimune (BRASIL, 2017a).

O hemograma é recomendado para todos os suspeitos e conjuntamente com os dados de anamnese e exame físico é utilizado para estadiar os casos e orientar as medidas terapêuticas cabíveis (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a). Os achados do hemograma são de grande importância no diagnóstico presuntivo da arbovirose, podendo conjuntamente com o quadro clínico, amparar o diagnóstico diferencial com outras condições clínicas (SILVA, 2008a), especialmente nos casos de dengue com sinais de alarme ou nas condições clínicas especiais (BRASIL, 2016a).

São consideradas condições clínicas especiais e/ou risco social ou comorbidades: lactentes (< 2 anos), gestantes, adultos com idade > 65 anos, com hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, Dpoc, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doença ácido péptica e doenças

autoimunes. Estes pacientes podem apresentar evolução desfavorável e devem ter acompanhamento diferenciado (BRASIL, 2016a).

A plaquetopenia ou trombocitopenia ($<100.000\text{mm}^3$) deve ser acompanhada com cuidado devido à sua associação com as manifestações hemorrágicas da dengue. Na infecção o valor das plaquetas pode estar normal ou diminuído, dependendo da intensidade da viremia, do tipo de vírus infectante e da resposta do hospedeiro. Valores mais baixos indicam aumento da permeabilidade vascular e da participação das plaquetas na resposta inflamatória, principalmente quando os agentes são os sorotipos DENV2 e DENV3 (SILVA, 2008a).

A leucopenia (1.000mm^3 em adultos) com linfócitos atípicos acompanhada de plaquetopenia, neutropenia (500 a 1.000mm^3) e hemoconcentração associadas ao quadro pode ser utilizado para o diagnóstico da dengue nos casos delimitação de outras formas de confirmação diagnóstica (SILVA, 2008a).

A hemoconcentração, verificada pelo aumento do hematócrito (com hemoglobina dentro dos parâmetros de normalidade) é utilizada na definição dos casos de dengue com sinais de alarme e dengue grave, associado à contagem de plaquetas (SILVA, 2008a BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a). Essa condição ocorre devido à vasodilatação arterial e venosa com aumento da permeabilidade capilar devido e perda de fluido para o interstício (SILVA, 2008a). A tendência à normalização de ambos os parâmetros é sinal de bom prognóstico (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a).

Em relação aos parâmetros bioquímicos, a elevação das enzimas hepáticas aminotransferases pode ocorrer, demonstrando o caráter visceral da ação do vírus dengue. Primeiramente é detectada alteração na AST ou TGO (aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico-oxaloacética) seguida da elevação da ALT ou TGP (alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica), caracterizando hepatite pela Dengue. Ocasionalmente, pode haver elevação das bilirrubinas (SILVA, 2008a).

A dosagem de sódio e potássio pode ser alterada na ocorrência de extravasamento plasmático. Elevação sérica de ureia e creatinina indicam lesão tubular real e aumento isolado da ureia com creatinina normal pode estar relacionada a sangramento gastrointestinal (SILVA, 2008a).

A redução da albumina plasmática ocorre em razão da hemoconcentração, com subsequente perda de fluidos para o interstício como componente do plasma nos casos de choque da Dengue (SILVA, 2008a).

Dessa forma, o manejo adequado dos casos depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo monitoramento e reestadiamento dos casos e da pronta reposição hídrica (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a).

2.1.2.7 Definição de caso

De acordo com o MS (BRASIL, 2017a):

a) Caso suspeito: indivíduo que resida em área onde se registram casos de dengue, ou que tenha viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão (ou presença de *Ae. Aegypti*). Deve apresentar febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

- Náuseas e/ou vômitos
- Exantema
- Mialgiae/ou artralgia
- Cefaleia com dor retro-orbital
- Petéquias
- Prova do laço positiva
- Leucopenia

b) Caso suspeito de dengue com sinais de alarme: todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme:

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua
- Vômitos persistentes
- Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico)
- Hipotensão postural e/ou lipotímica
- Hepatomegalia maior 2cm abaixo do rebordo costal
- Sangramento de mucosa
- Aumento progressivo do hematócrito

c) Caso suspeito de dengue grave: todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das condições abaixo:

- Choque devido ao extravazamento grave de plasma, evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a 3 segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente $\leq 20\text{mmHg}$,

hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória;

- Sangramento grave, segundo avaliação médica (hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central)
- Comprometimento grave de órgãos, a exemplo de dano hepático importante, do sistema nervoso central ou de outros órgãos

d) Caso confirmado: todo caso dengue confirmado laboratorialmente – NS1 teste rápido, NS1 ELISA, isolamento viral ou PCR (casos que evoluíram para óbito: imunohistoquímica).

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

Dada a possibilidade de reação cruzada entre dengue e zika por meio da sorologia IgM, as amostras devem ser testadas em paralelo para as duas doenças.

e) Caso descartado: todo caso suspeito de dengue que possuí um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial negativo (sorologia IgM), desde que as amostras tenham sido coletadas no período oportuno
- Diagnóstico laboratorial positivo para outra doença
- Caso sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica sejam compatíveis com outra doença.

Os casos com sorologia ELISA IgM positiva para Dengue e Zika devem ser investigados de forma criteriosa e encerrados no Sinan, considerando-se as diferenças clínicas entre as duas doenças, a situação epidemiológica e a taxa de positividade pelas provas moleculares para cada uma das doenças, isoladamente, no município ou distrito sanitário. Isto auxilia não só no encerramento por critério laboratorial, como também no encerramento por critério clínico epidemiológico para os casos que não tiverem amostras coletadas no curso de uma epidemia.

2.1.2.8 Dengue em gestantes

As implicações da dengue durante a gestação têm sido associadas ao desenvolvimento de desfechos maternos e infantis negativos (MOTA *et al.*, 2012). Os riscos da infecção durante a

gestação estão relacionados principalmente ao aumento de sangramentos e complicações hemorrágicas durante ou após o parto (MAROUN *et al.*, 2008; BASURKO *et al.*, 2009; CHITRA; PANICKER, 2011; MOTA *et al.*, 2012; HANF *et al.*, 2014; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; BRASIL, 2016a; KANAKALATHA *et al.*, 2016), abortamento (BRASIL, 2016a; KANAKALATHA *et al.*, 2016; SINGLA *et al.*, 2015), parto prematuro (BASURKO *et al.*, 2009; AGRAWAL *et al.*, 2014; KANAKALATHA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2016; SINGLA *et al.*, 2015), pré-eclâmpsia (CHITRA; PANICKER, 2011; HANF *et al.*, 2014; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014), risco aumentado de cesariana (AGRAWAL *et al.*, 2014; HANF *et al.*, 2014; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014), oligodramnio (NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; PRABHAT *et al.*, 2014; KANAKALATHA *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2016), morte materna (NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014) e transmissão vertical (MAROUN *et al.*, 2008; AGRAWAL *et al.*, 2014).

O estado próprio de imunossupressão da gestação, embora fisiológico, parece estar relacionado com o desencadeamento de infecções mais graves e maior susceptibilidade fetal à infecção congênita (MOTA *et al.*, 2012). Ademais, algumas manifestações clínicas da dengue como a trombocitopenia, o aumento da permeabilidade vascular e os distúrbios da coagulação podem ser confundidas com alterações fisiológicas próprias da gravidez, mascarando manifestações clínicas da doença e trazendo sérias consequências para a gestante e para o conceito (MAROUN *et al.*, 2008; MOTA *et al.*, 2012; PRABHAT *et al.*, 2014; BRASIL, 2016a; KANAKALATHA *et al.*, 2016). Estes sintomas podem estar relacionados à Síndrome Hemofagocítica, uma complicação rara, mas potencialmente fatal, caracterizada por hiperinflamação, proliferação descontrolada de linfócitos ativados, febre prolongada, pancitopenia, icterícia e hepatoesplenomegalia decorrente de uma estimulação inapropriada de macrófagos na medula óssea, resultando em fagocitose de células sanguíneas e produção de quantidades de citocinas pró-inflamatórias (GIANG *et al.*, 2018). Anemia e ferritina sérica $\geq 500 \mu\text{g} / \text{L}$ também se mostraram associadas a esta síndrome, de acordo com revisão recente (GIANG *et al.*, 2018).

A idade gestacional na apresentação da arbovirose também parece estar associada a piores prognósticos (KANAKALATHA *et al.*, 2016). No primeiro trimestre gestacional, o maior risco de morte materna está associado à hemorragia relacionada à trombocitopenia e disfunção endotelial durante a infecção aguda e também às complicações decorrentes de dano direto à placenta, o que também podem causar óbito fetal (NASCIMENTO *et al.*, 2017). O comprometimento da circulação feto-placentária pode ser ocasionado pelo extravasamento

plasmático decorrente dos casos graves de dengue, expresso por hemoconcentração, hipoalbuminemia e/ou derrames cavitários.

Agravando a situação, o impacto da infecção por DENV pode não estar sendo totalmente conhecido devido a possibilidade de subnotificação pela mimetização do quadro clínico fisiológico normal da gravidez com alterações orgânicas decorrentes da dengue grave (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; NUNTHANID *et al.*, 2015; SINGLA *et al.*, 2015; HARIYANTO *et al.*, 2016; PAIXÃO *et al.*, 2018). A hemodiluição própria da gestação normal pode mascarar a trombocitopenia, leucopenia ou hemoconcentração associada ao extravasamento plasmático da dengue grave, dificultando o diagnóstico, a qual, quando não prontamente tratada, pode resultar em choque hipovolêmico, prejuízo orgânico e morte (MOTA *et al.*, 2012; PAIXÃO *et al.*, 2018).

Assim como as manifestações de extravasamento plasmático na grávida com dengue (taquicardia, hipotensão postural e hemoconcentração) podem ser confundidas com alterações fisiológicas da gravidez; da mesma forma a Síndrome HELPP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) e a pré-eclâmpsia podem confundir ou mascarar o diagnóstico de Dengue grave (BRASIL, 2016a). Outras manifestações clínicas da infecção também podem ser confundidas com complicações obstétricas. Waduge *et al.* (2006) descreveram a ocorrência de sangramentos vaginais decorrentes das manifestações clínicas da dengue que foram primariamente associados a causas obstétricas (MOTA *et al.*, 2012).

Neste contexto, o acesso a serviços de saúde, um dos macrodeterminante da transmissão da arbovirose pode estar relacionado com a morbimortalidade materna. Para Mota *et al.* (2012), os fatores relacionados à dificuldade de acesso, baixa qualidade do atendimento e a falta de capacitação profissional específica para os riscos aos quais as gestantes estão expostas são importantes definidores do padrão da mortalidade materna nos municípios. Dada a gravidade da situação, alguns autores já discutem a necessidade de considerar a inclusão deste grupo populacional em políticas de controle da dengue, considerando-as como população de risco (PAIXÃO *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

A dengue na criança pode ser assintomática ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral ou com sinais e sintomas inespecíficos, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris. O agravamento em geral é mais súbito do que ocorre no adulto, onde os sinais de alarme são mais facilmente detectados (BRASIL, 2016a).

Para o conceito de mãe infectada durante a gestação, há risco aumentado de restrição do crescimento intrauterino (MAZARIN *et al.*, 2014), baixo peso ao nascer (MAROUN *et al.*, 2008; BASURKO *et al.*, 2009; ADAM *et al.*, 2010; CHITRA; PANICKER, 2011;

FRIEDMAN *et al.*, 2014; HANF *et al.*, 2014; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; NUNTHANID, 2015; PRABHAT *et al.*, 2014; BRASIL, 2016a; KANAKALATHA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2017), prematuridade (MAROUN *et al.*, 2008; ADAM *et al.*, 2010; MOTA *et al.*, 2012; FRIEDMAN *et al.*, 2014; HANF *et al.*, 2014; NARAYANA; POOJA; SRUTHI, 2014; PRABHAT *et al.*, 2014; BRASIL, 2016a; KANAKALATHA *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2017), morte fetal e perinatal (BASURKO *et al.*, 2009; ADAM *et al.*, 2010; NUNTHANID, 2015; SINGLA *et al.*, 2015; SHARMA *et al.*, 2016) e transferência transplacentária de anticorpos contra o DENV, ocasionando o risco potencial de aumento dos casos graves em menores de um ano (PERRET *et al.*, 2005; TAN *et al.*, 2008).

2.1.3 Zika

2.1.3.1 Agente etiológico

O ZIKV é um arbovírus, composto por RNA de fita simples, pertencente à família Flaviviridae, que inclui o vírus da Dengue, Febre do Nilo Ocidental, Febre amarela, Encefalite Japonesa, Hepatite C e o vírus da Diarreia Viral Bovina (MLACKER *et al.*, 2016). Seu RNA positivo de cadeia simples codifica um precursor de poliproteína que é processado por proteases celulares e virais para produzir suas três proteínas estruturais: o capsídeo (C), o precursor da membrana (prM) e as proteínas envoltantes (E), além de sete proteína não estrutural: NS1 a NS5 (SHI; GAO, 2017; FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

Além de uma possível atuação da NS1 na patogênese do ZIKV, causando microcefalia em fetos e doenças neurológicas severas em adultos, a proteína é o principal marcador antigênico para infecção flaviviral. Sua utilização como um biomarcador para a detecção precoce de infecção pelo DENV tem sido sugerida também no caso de suspeita de zika (SHI; GAO, 2017).

Atualmente, três linhagens principais diferentes do vírus, pertencentes às cepas africanas, asiáticas e brasileiras foram caracterizadas de acordo com investigações filogenéticas. Enquanto as cepas asiáticas e brasileiras mostram baixas diferenças de nucleotídeos, mutações foram destacadas entre a cepa asiática e a africana. Estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram resultados diferenciais de infecção, particularmente entre as cepas africanas e asiáticas/brasileiras, sugerindo que a cepa africana parece ser mais virulenta e causar mais danos celulares que a cepa asiática/brasileira. No entanto, são necessárias mais investigações para

entender por que as cepas asiática e brasileira estão particularmente associadas a distúrbios neurológicos (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019). As cepas isoladas nas Américas emergiram da linhagem asiática do vírus (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Requerendo um hospedeiro vertebrado, na forma de primata humano ou não humano para sobreviver, o ZIKV é transmitido pelo mosquito *Stegomyia*, particularmente o *Ae. aegypti*, mas também por meios não vetoriais de transmissão, incluindo transfusão sanguínea, relações sexuais e materno-fetal (MLACKER *et al.*, 2016; FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019; SHARMA *et al.*, 2019). Embora partículas tenham sido detectadas no leite materno, a transmissão por essa via não foi confirmada e a OMS mantém a recomendação da amamentação para mães com infecção confirmada (MUSSO; KO; BAUD, 2019). Ainda não é conhecido o tempo em que o vírus permanece presente e viável para a infecção nos fluidos corporais humanos (GARCIA, 2018).

2.1.3.2 Histórico mundial e brasileiro

O ZIKV foi inicialmente identificado em macacos *Rhesus* (sentinelas para febre amarela) da floresta Zika, na Uganda, África, em 1947 e posteriormente em 1960 foi detectado na Ásia, sendo isolado a partir de mosquitos *Ae. Aegypti*; contudo, os relatos eram esporádicos e sem gravidade (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a).

A partir dos anos 2000, grandes surtos em seres humanos foram relatados pela primeira vez na Micronésia (2007) e na Polinésia Francesa (2013) (LESSER e KITRON, 2016; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a).

Na epidemia da Ilha Yap, na Micronésia, os casos apresentavam-se como uma síndrome febril, exantemática de leve intensidade e com elevado percentual de assintomáticos, não havendo registro de hospitalizações, nem de óbitos relacionados à doença. O surto desapareceu após três meses. A partir daí, seguiram-se outros casos na região do Oceano Pacífico e em alguns países do Sudeste da Ásia, com surtos confirmados por sorologia ou PCR para o ZIKV nas ilhas da Páscoa, Salomão, Cook, Indonésia, Malásia, Tailândia e na Polinésia Francesa, onde pela primeira vez observaram-se os casos associados a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e transmissão perinatal (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a). Nesta trajetória o vírus sofreu recombinações genômicas, reconhecendo-se hoje duas linhagens, uma africana e outra asiática, essa última responsável pelas epidemias no Brasil, Ilhas do Pacífico e América do Sul (FEBRASGO, 2016; LESSER; KITRON, 2016; MLACKER *et al.*, 2016; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a).

O vírus chegou nas Américas entre 2013 e 2015, provavelmente do Pacífico, causando um surto explosivo no Brasil. Em maio de 2015, o ZIKV surgiu no país como casos possivelmente introduzido por participantes do Campeonato Mundial de Canoagem realizado no Rio de Janeiro, que contou com a participação de atletas de quatro regiões diferentes do Pacífico (Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa). Outra teoria, envolvendo portadores virêmicos, sugere que o ZIKV foi introduzido por turistas que vieram para o país para participar da Copa do Mundo de 2014 (BRASIL *et al.*, 2016; MLACKER *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2019).

Os primeiros casos brasileiros foram notificados no Rio Grande do Norte nos primeiros meses de 2015, sendo seguido por notificações na Bahia em maio e em mais 18 estados em dezembro (SHARMA *et al.*, 2019). A rápida dispersão foi seguida pelo aumento expressivo das notificações de casos de recém-nascidos com microcefalia no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (Sinasc) em Pernambuco comparado às estimativas registradas anteriormente (cerca de 0,5/10 mil nascidos vivos) e em outros estados nordestinos, além do registro de abortos espontâneos e natimortos (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a).

A relação temporal entre surtos da doença pelo ZIKV e o aumento na prevalência de microcefalia ao nascimento em estados com transmissão confirmada laboratorialmente levou à discussão da relação entre esses dois eventos epidemiológicos. A ocorrência, especialmente em Pernambuco, apontou para a relação temporal entre a transmissão anterior do ZIKV e o aumento abrupto da prevalência de microcefalia no nascimento e forneceu evidências adicionais sobre o papel da infecção pelo vírus durante o primeiro trimestre da gravidez (HEUKELBACH *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2016b).

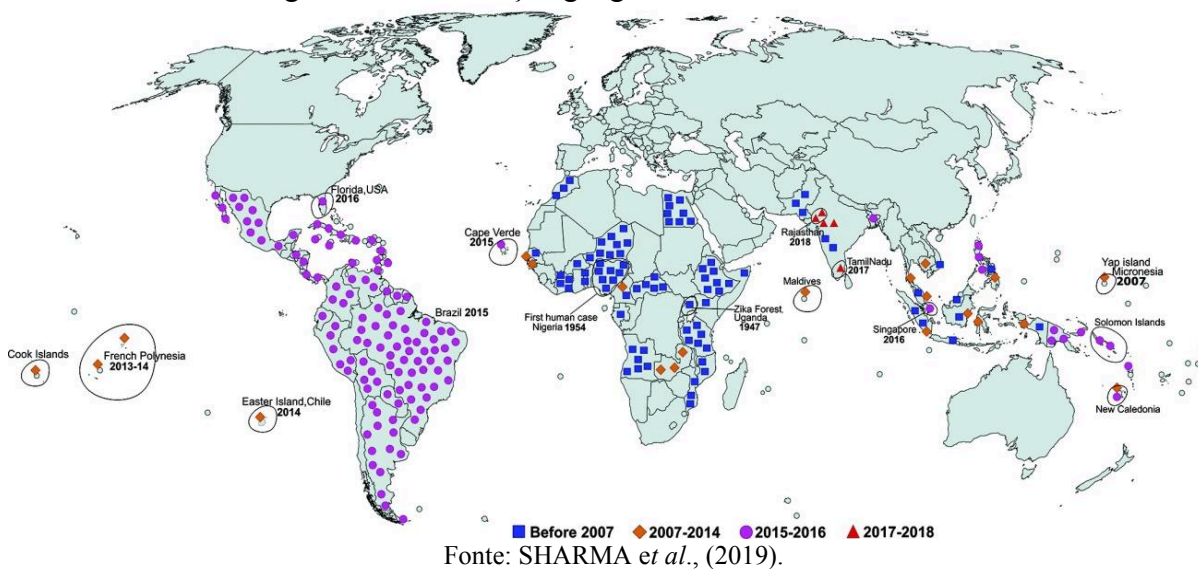
A hipótese foi reforçada por evidências virológicas. Em 17 de novembro de 2015, o Laboratório de Flavivírus do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brasil) relatou a detecção do RNA do ZIKV por RT-PCR em tempo real em amostras de líquido amniótico coletadas de duas gestantes da Paraíba que apresentaram sintomas compatíveis com a doença e cujos fetos tinham microcefalia e calcificações cerebrais detectadas por ultrassonografia fetal. Em 18 de novembro de 2015, o Instituto Evandro Chagas (Pará, Brasil) relatou que a identificação do RNA do ZIKV em amostras de sangue e tecido de um neonato com microcefalia que morreu logo após o nascimento. Em 12 de janeiro de 2016, o MS relatou infecção por ZIKV confirmada por RT-PCR em dois bebês natimortos com malformações do sistema nervoso central e em dois neonatos com microcefalia que morreram durante as primeiras horas de vida, conforme determinado pela investigação da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Natal, Brasil), em colaboração com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A partir de então, o

MS e os secretários de saúde dos estados afetados conduziram uma investigação conjunta para caracterizar e identificar a etiologia do surto, com o apoio de institutos nacionais de pesquisa, demonstrando o protagonismo no Brasil da investigação dos desfechos adversos da arbovirose emergente (OLIVEIRA *et al.*, 2016b; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016a).

Frente a esse novo cenário, em 11 de novembro de 2015, com a Portaria nº 1813, o MS declarou o Evento como de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) (BRASIL, 2016b; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016). Em dezembro de 2015, as diretrizes para o tratamento da microcefalia foram publicadas pelo MS (HEUKELBACH *et al.*, 2016).

A propagação do ZIKV (FIGURA 5) para diversos países, conjuntamente com o elevado número de casos brasileiros de microcefalia levou a OMS a decretar estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) no início de 2016 (WHO, 2016b), baseada nos clusters de microcefalia, SGB e outros danos neurológicos reportados pelos representantes do Brasil e não no conhecimento à época sobre a infecção pelo ZIKV (GARCIA, 2018). A última ESPII havia sido declarada pela OMS em 2014, em resposta à epidemia do vírus Ebola (GARCIA, 2018).

Figura 5 – Distribuição geográfica do ZIKV 1947-2018



Enquanto a confirmação da relação causal do ZIKV/microcefalia não ocorreu, outras tentativas de explicação foram discutidas, fomentadas pelo questionamento do desconhecido efeito da tríplice epidemia de DENV, ZIKV e CHIKV e os motivos de ocorrência dos casos mais graves da infecção apenas no país (até aquele momento). A interação entre os arbovírus circulantes; aplicação de vacinas do calendário da gestante; uso de pyriproxyfen (larvicida aplicado à água para consumo humano que faz parte da estratégia do MS para o controle do *Ae*.

aegypti, em conformidade com recomendações da OMS) foram hipóteses discutidas que posteriormente não foram implicadas (GARCIA, 2018).

Em 18 de novembro a OMS declarou o fim da ESPII, conquanto recomendasse um plano estratégico de longo prazo para gerir a resposta global para a situação da infecção mundial, haja visto o reconhecimento da implicação da zika na causalidade da microcefalia e em outras alterações neurológicas e necessidade do conhecimento de aspectos da doença ainda não esclarecidos (OPAS/OMS, 2016; WHO, 2016c; GARCIA, 2018).

Considerada acertada por muitos especialistas, a decisão sobre a declaração da ESPII em 2016 e sua manutenção por quase nove meses gerou uma resposta intensa, incluindo uma série de ações coordenadas pela própria OMS para ajudar os países no enfrentamento à epidemia do ZIKV, a atração e liberação de financiamento para pesquisas e a retomada do debate sobre a relevância da política de dados abertos (*open data*) em situações de emergência sanitária (GARCIA, 2018).

Em 11 de maio de 2017, após nova avaliação de risco, o MS do Brasil declarou o fim da situação de ESPIN II após dezoito meses de sua decretação (GARCIA, 2018).

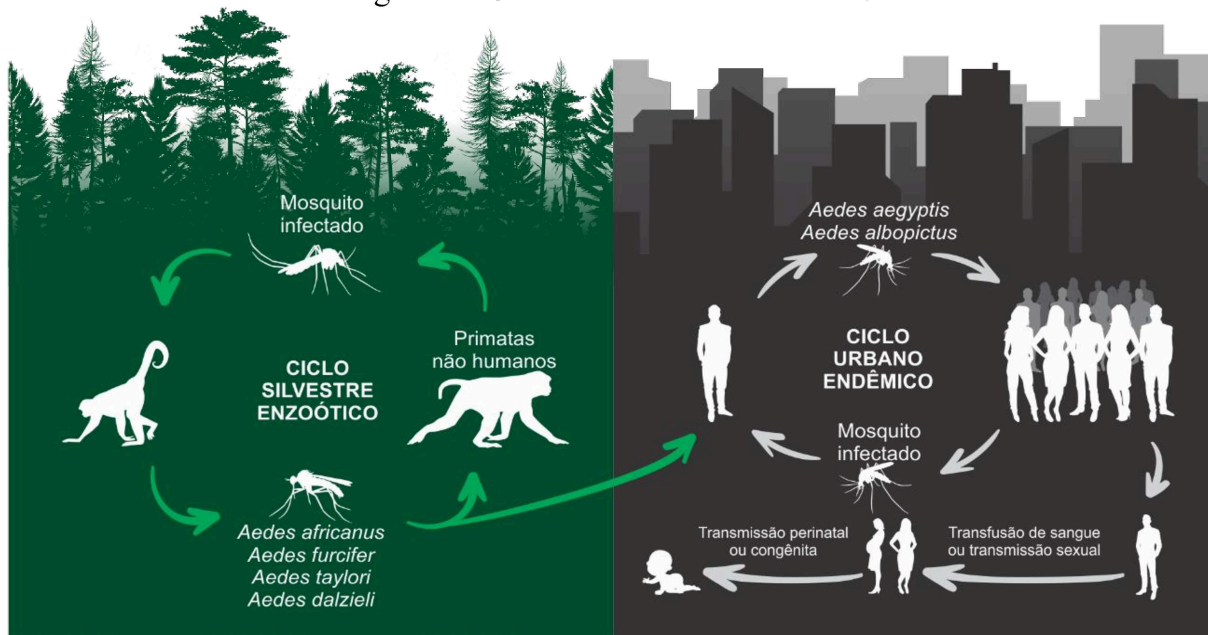
Após alguns anos da epidemia de zika no Brasil, o vírus ainda está sujeito a intensa pesquisa médica. Muitas investigações permitiram entender melhor a biologia da infecção, levando ao estabelecimento de estratégias de controle de vetores e ao desenvolvimento de drogas e vacinas atualmente testadas em ensaios clínicos. Contudo, a maioria dos desafios, como controle de vetores, diagnóstico dos casos, conhecimento das consequências sintomáticas da co-circulação do ZIKV com outros arbovírus, como o DENV e o CHIKV ainda permanece em discussão (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

2.1.3.3 Epidemiologia

O ZIKV é mantido na natureza através do ciclo enzoótico ou silvestre que ocorre entre mosquitos *Aedes* e primatas não humanos. No ciclo urbano, os seres humanos são o principal hospedeiro e servem como amplificador e transportador de infecção para mosquitos não infectados (FIGURA 6) (SHARMA *et al.*, 2019).

A despeito da ampla distribuição geográfica do seu vetor, infecções humanas por ZIKV permaneceram esporádicas e limitadas por décadas a casos em pequena escala até a epidemia da Ilha Yap, em 2007, onde quase 75% da população foi infectada (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019; SHARMA *et al.*, 2019).

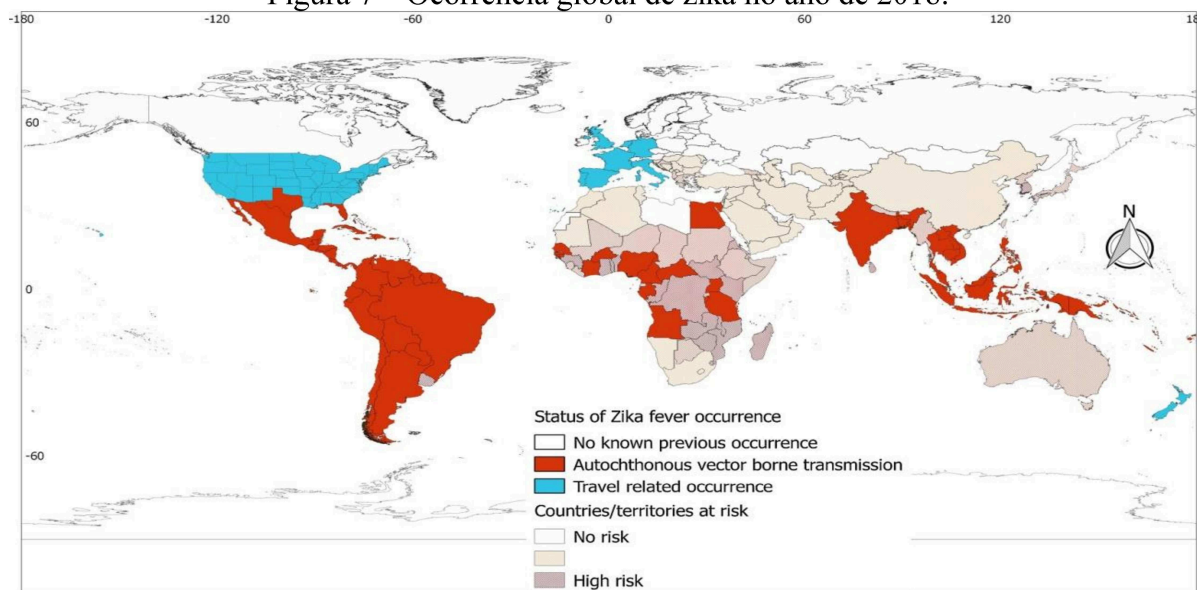
Figura 6 – Ciclo de transmissão do ZIKV



Fonte: SHARMA *et al.* (2019).

A partir de então, as epidemias descritas na Nova Caledônia, na Ilha de Páscoa e nas Ilhas Cook indicaram a rápida disseminação do vírus no Pacífico, até que em 2015 a situação foi reportada como Emergência Internacional de Saúde Pública com a chegada do vírus ao continente americano com 33 países relatando transmissão autóctone da infecção por ZIKV e um aumento na incidência de casos de microcefalia e/ou síndrome de Guillain-Barré (FIGURA 7) (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

Figura 7 – Ocorrência global de zika no ano de 2018.



Fonte: LETA *et al.* (2018).

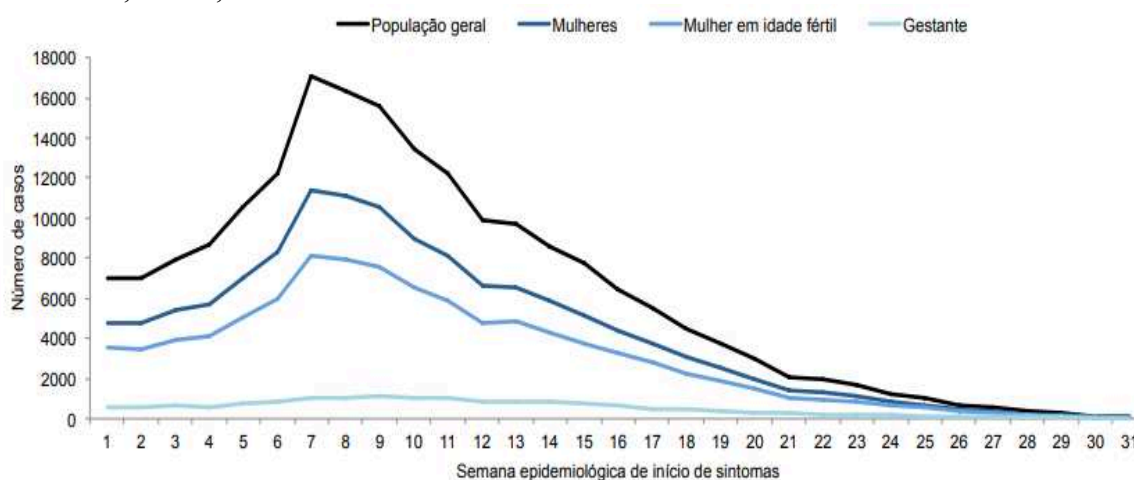
A infecção pelo ZIKV também tem sido associada a casos importados, principalmente na Europa, indicando a disseminação mundial do vírus. Em 2017, segundo relatório da OMS, já existiam 61 áreas com transmissão do vírus em andamento: 13 países com evidências de transmissão pessoa a pessoa; 31 países relatando distúrbios neurológicos associados à infecção por ZIKV (microcefalia, malformações congênitas) e 23 países relatando aumento da incidência de Guillain-Barre em pacientes infectados pelo ZIKV (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019). Nas regiões endêmicas, a maioria das infecções não é relatada devido à sua natureza autolimitada, sendo difícil estimar a carga exata da doença (SHARMA, 2019). A transmissão autóctone foi relatada em 87 países e territórios (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

A partir de 2017 o número de casos diminuiu nas Américas, embora o vírus ainda circule em muitos países, inclusive naqueles que não estavam envolvidos na última epidemia (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019). Surto continuam ocorrendo em algumas regiões como Índia e Sudeste Asiático, locais onde existem grandes populações de mulheres em idade fértil suscetíveis ao vírus (MUSSO; KO; BAUD, 2019). A heterogeneidade espacial nas taxas de infecção por ZIKV durante a pandemia pode ter criado bolsas de populações suscetíveis que podem sustentar a transmissão no futuro. Grandes centros populacionais, como a cidade de São Paulo, não foram afetados pela pandemia e os casos de infecção continuam sendo detectados nas Américas (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

A confirmação da transmissão autóctone no Brasil iniciou-se a partir de abril de 2015 e em razão da declaração de ESPIN a doença aguda pelo vírus zika passou a ser de notificação compulsória (Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016), universal (qualquer serviço de saúde deve notificar os casos a partir da suspeita clínica), deixando de ser exclusiva em unidades sentinela (BRASIL, 2018b).

Em 2016, até a Semana Epidemiológica (SE) 32 (3/1/2016 a 13/8/2016), foram registrados 196.976 casos prováveis no país (taxa de incidência de 96,3 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.277 municípios. Destes, 132.524 (67,3%) foram notificados em mulheres dos quais 96.494 (72,8%) em mulheres em idade fértil (faixa etária de 10 a 49 anos). Nesse mesmo período, foram notificados 16.264 (16,9%) casos prováveis em gestantes no Brasil. (FIGURA 8) (BRASIL, 2018b).

Figura 8 – Distribuição dos casos prováveis de febre pelo vírus Zika na população geral, em mulheres, mulheres em idade fértil e gestantes, segundo Semana Epidemiológica (SE) de início de sintomas, Brasil, SE 1 a 32/2016



Fonte: BRASIL (2018b).

Em mulheres, os casos prováveis se concentraram na faixa etária de 20 a 49 anos (78.705 casos; 59,6%), o que corresponde a 82,0% dos casos ocorridos em mulheres em idade fértil. A faixa etária de 20 a 39 anos corresponde a 44,7% dos casos de febre pelo ZIKV em mulheres, 61,6% dos casos em mulheres em idade fértil e 80,5% dos casos em gestantes (2018a). Ignorada na maioria dos registros, para os registros válidos da variável raça/cor da pele, a raça/cor parda foi a mais frequente, com 45.423 (58,6%) casos nas mulheres, 25.598 (57,5%) nas mulheres em idade fértil e 7.042 (55,8%) nas gestantes. A mesma limitação ocorreu com a variável escolaridade e para os casos em que a variável foi preenchida, o ensino médio (completo e incompleto) predominou entre as mulheres (28,2%), mulheres em idade fértil (41,8%) e gestantes (47,8%) (BRASIL, 2018b).

No ano de 2016, entre as SE 1 a 52 (respectivamente 3/1/2016 a 31/12/2016) foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo ZIKV no país (Figura 9). Em 2017, até a SE 52 (1/1/2017 a 30/12/2017), foram registrados 17.452 casos prováveis, com taxa de incidência de 7 de 8,5 casos/100 mil hab.; destes, 8.839 (50,6%) foram confirmados (BRASIL, 2018). Entre as gestantes, foram registrados 2.160 casos prováveis, sendo 949 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do SINAN NET (BRASIL, 2018a).

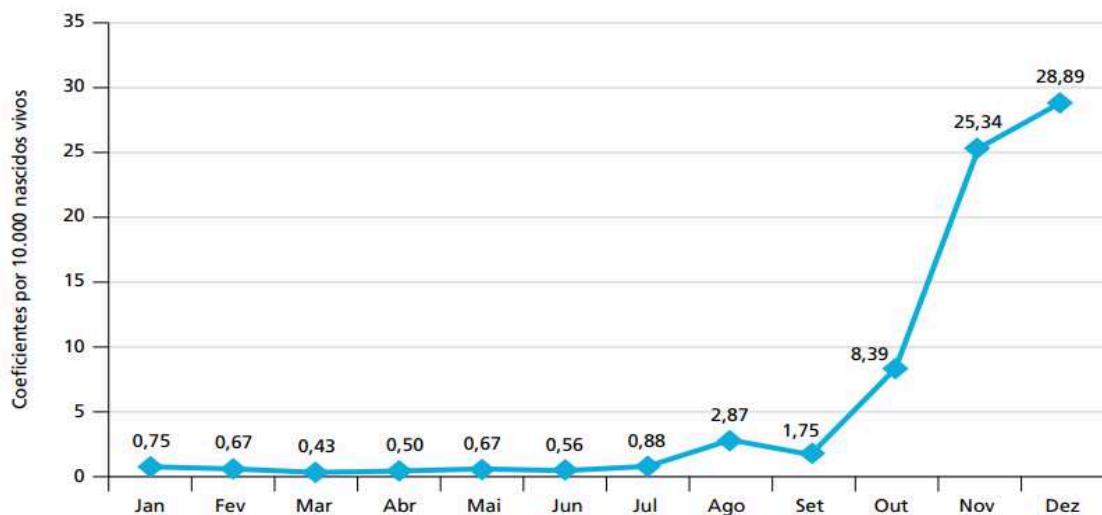
Figura 9 – Casos prováveis de febre pelo vírus Zika, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2016 e 2017.



Fonte: BRASIL (2018a).

No período entre 2000 a 2014, foram registrados no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) 2.464 nascidos vivos com microcefalia correspondendo a uma média de 164 casos por ano. Em 2015, houve um aumento de nove vezes em relação à média dos cinco anos anteriores, sendo registrados 1.608 casos, com a região Nordeste concentrando 71% das notificações de microcefalia (FIGURA 10) (GARCIA, 2018).

Figura 10 – Prevalência de microcefalia ao nascer (Por 10 mil nascidos vivos) – Brasil (janeiro - dezembro/2015).



Fonte: GARCIA (2018).

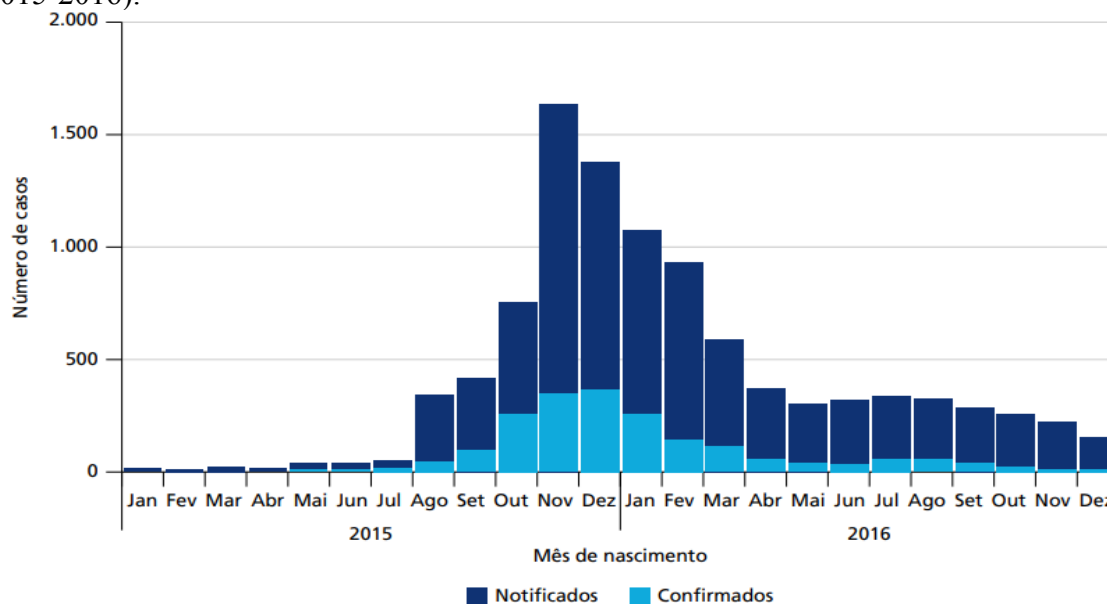
Além da situação particular da região Nordeste, o perfil dos 1.608 nascidos vivos com microcefalia em 2015 revelava um forte indicativo de desigualdade sociodemográficas e geográficas: 71% eram filhos de mães residentes na região Nordeste; 51%, de mães com até 24

anos de idade; 77%, de mãe com cor da pele preta ou parda; e 27%, de mães com menos de oito anos de escolaridade (GARCIA, 2018).

A partir de novembro de 2015 os casos de microcefalia passaram a ser notificados também em um sistema específico criado pelo MS, o Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp). A definição de caso de microcefalia no Resp é distinta daquela adotada no Sinasc, e passou por modificações desde sua implantação (GARCIA, 2018).

Em 2015, 4.749 casos de microcefalia foram notificados no Resp, dos quais 1.161 (24%) foram confirmados. Em 2016, foram 5.204 casos notificados, com confirmação de 857 (17%) (FIGURA 11) (GARCIA *et al.*, 2018).

Figura 11 – Curva epidêmica dos casos de microcefalia notificados e confirmados – Brasil (2015-2016).



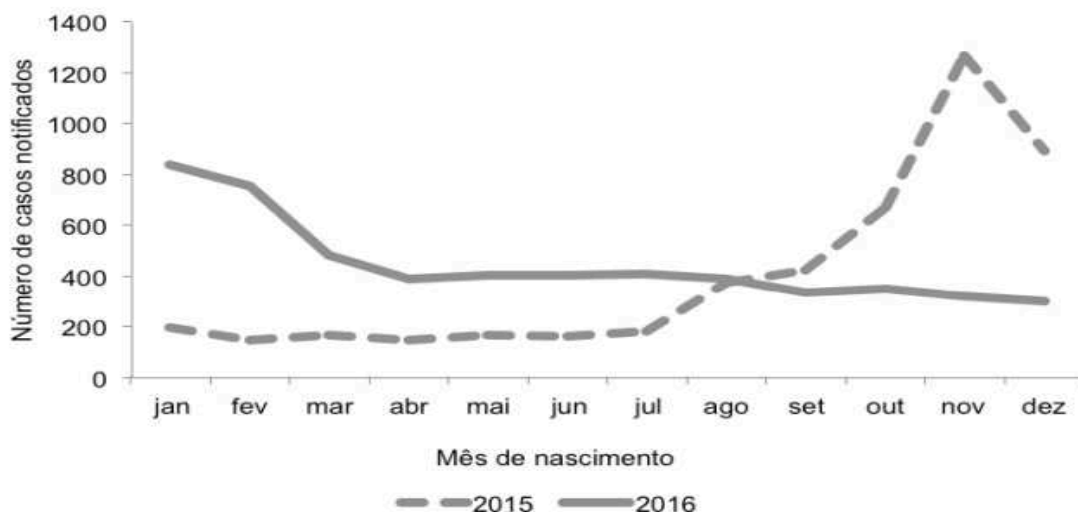
Fonte: GARCIA *et al.* (2018).

De acordo com o comparativo das notificações de recém-nascidos e crianças registradas nos anos de 2015 e 2016 apresentado pelo MS, o pico de notificações neste grupo ocorreu no mês de novembro de 2015, estabilizando o número mensal de notificações até o mês de agosto e caindo a partir de então (FIGURA 12) (BRASIL, 2018c).

Ao todo, no período de maior notificação de casos infecção pelo vírus Zika, SE 45/2015 e 2/2017 (respectivamente 8/11/2015 a 14/01/2017), foram notificados 10.232 casos suspeitos de recém-nascidos e crianças, dos quais 2.829 (27,7%) ainda permaneciam em investigação na SE 2/2017. Entre os casos notificados, 5.159 (50,4%) foram descartados, 2.205 (21,5%) foram confirmados e 39 (0,4%) foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação. A maioria dos casos notificados concentrou-se na região Nordeste

do país (65,7%), seguindo-se as regiões Sudeste (20,6%) e Centro-Oeste (6,5%). Os cinco estados com maior número de casos notificados foram Pernambuco (21,3%), Bahia (14,3%), Paraíba (9,0%), São Paulo (8,1%) e Rio de Janeiro (7,8%) (BRASIL, 2018c).

Figura 12 – Notificações de recém-nascidos e crianças com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, por mês de nascimento, da Semana Epidemiológica 01/2015 até a Semana Epidemiológica 52/2016, Brasil, 2015-2016 (n=10.166)



Fonte: BRASIL (2018c).

Alguns autores reforçam que a similaridade de sintomas entre doenças infecciosas, inclusive entre a dengue e a zika, podem dificultar o diagnóstico adequado da infecção (LABEAUD; BASHIR; KING, 2011; FAUCI; MORENS, 2016; NASCIMENTO et al., 2017; SHARMA, 2019), influenciando na estimativa os casos de arbovirose. Tal fato pode ter subestimado o número total de casos de zika durante a tríplice epidemia, especialmente porque até 2014 exames laboratoriais não eram necessários para a confirmação dos casos de dengue no Brasil (a confirmação poderia ser apenas por critérios clínicos-epidemiológicos) (PAIXÃO *et al.*, 2018). Com a circulação do ZIKV e CHKV nas Américas, a epidemia “pura” de dengue deixou de existir e foram exigidos outros critérios para confirmação segura das doenças (FAUCI; MORENS, 2016). Entretanto, o diagnóstico laboratorial do ZIKV ainda depende do uso de técnicas moleculares caras e complexas com baixa sensibilidade, agravado pela existência de uma pequena janela de detecção dos casos suspeitos (BRASIL *et al.*, 2017b).

2.1.3.4 Manifestações clínicas

A maioria das infecções por ZIKV é assintomática (80% dos casos) ou representa uma doença febril autolimitada semelhante às infecções por DENV e CHUIKV, com sintomas aparentes após 3 a 12 dias do início da infecção (CHAN *et al.*, 2019; MLACKER *et al.*, 2016; BRASIL, 2017a; FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019; SHARMA *et al.*, 2019). A manifestação da infecção aguda é semelhante entre as faixas etárias, em ambos os sexos e em mulheres grávidas (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Os casos sintomáticos apresentam febre baixa, cefaléia, artralgia, mialgia, erupção cutânea pruriginosa, conjuntivite e distúrbio gastrointestinal, conjuntivite não purulenta. A infecção aguda é leve, autolimitada. Os sintomas podem durar cerca de uma semana (CHAN *et al.*, 2019; BRASIL, 2017a; FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019; SHARMA *et al.*, 2019). Na literatura há referência a poucos casos apresentando icterícia, constipação e hematúria (BRASIL, 2017a). Também menos comumente são relatados sintomas do trato gastrointestinal como náuseas, vômito, diarreia, constipação, dor abdominal ou sintomas sistêmicos como febre alta, calafrios, odinofagia, hipotensão e linfadenopatias (CHAN *et al.*, 2016).

Embora a zika geralmente não seja fatal, Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e microcefalia fetal foram relatadas como complicações (MLACKER *et al.*, 2016). A SGB é uma doença autoimune associada à inflamação que atinge os nervos periféricos e leva à fraqueza e paralisia muscular (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019). É hipotetizado que a produção de anticorpos neutralizantes contra o ZIKV tenha como alvo glicolipídios do nervo periférico, induzindo lesões da mielina ou membranas axonais que levam à polineuropatia desmielinizante inflamatória (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Esta forma de transmissão pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas (BRASIL, 2017a). Em grávidas brasileiras infectadas, 42% dos fetos exibiram algum tipo de anormalidade ultrassonográfica (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019).

O fenótipo clínico da infecção congênita pelo ZIKV foi variável e engloba várias malformações principalmente nos sistemas neurológico, osteoesquelético e visual como calcificações cerebrais; microcefalia; hipoplasia do córtex cerebral, cerebelo e tronco cerebral; artrogripose e pé torto; alterações oftálmicas nos segmentos posterior e anterior e função visual anormal. Outras situações como hipertonicidade, convulsões, restrição de crescimento intrauterino e morte fetal também podem ocorrer. Tomografia computadorizada e ressonância

magnética do cérebro de neonatos brasileiros infectados demonstraram ainda ventriculomegalia, mielinização tardia, cisterna magna aumentada, anormalidades do corpo caloso e malformações corticais (FERRARIS; YSSEL; MISSÉ, 2019; FREITAS *et al.*, 2020).

2.1.3.5 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da infecção pelo ZIKV requer confirmação laboratorial, pois não existem características clínicas, bioquímicas ou radiológicas que distingam de forma confiável a zika de outros arbovírus ou a infecção congênita pelo ZIKV de outras causas congênicas infecciosas, tóxicas ou genéticas (CHAN *et al.*, 2016).

O soro sanguíneo é geralmente a escolha preferencial para a detecção de ZIKV por métodos sorológicos baseados em anticorpos ou diagnóstico molecular de RNA viral, embora urina, líquido amniótico, saliva, líquido cefalorraquidiano, sêmen e tecido placentário também possam ser usados como amostra (SHARMA *et al.*, 2019). Contudo, o isolamento viral bem-sucedido, padrão-ouro do diagnóstico laboratorial deste tipo de infecção, depende principalmente do momento da coleta e da carga viral (CHAN *et al.*, 2016). Viremia baixa e coleta de soro 10 dias após o início dos sintomas podem limitar a sensibilidade dos métodos moleculares (SHARMA *et al.*, 2019).

A detecção molecular do RNA do ZIKV via RT-PCR continua sendo a escolha preferida de diagnóstico durante a fase aguda da infecção (SHARMA *et al.*, 2019).

Para confirmação diagnóstica do ZIKV, o MS recomenda os exames específicos isolamento viral, detecção de RNA viral por reação de transcriptase reversa (RT-PCR), Sorologia IgM e teste rápido imunocromatográfico IgM/IgG (triagem) (BRASIL, 2017a). A coleta de amostra e a escolha da técnica para realização de exames específicos variará conforme espécime biológica e tempo de início de sintomas (QUADRO 6).

Quadro 6 – Orientações para procedimentos laboratoriais nos casos suspeitos de zika

Tipo de diagnóstico	Tipo de material	Procedimento de coleta
Sorologia	Soro	Coletar cerca de 10ml de sangue do adulto, sendo a 1ª coleta (fase aguda) 3 a 5 dias após o início dos sintomas e a 2ª coleta (fase convalescente) após 3 a 4 semanas
	Líquor	Coleta 1 ml
RT-PCR	Sangue/soro	Coletar cerca de 10ml de sangue, de 3 a 5 dias após o início dos sintomas (fase aguda)
	Líquor	Coleta 1ml
	Urina	Coletar 10ml até 8 dias após o início dos sintomas
	Instruções para coleta de amostras para diagnóstico laboratorial dos óbitos suspeitos de zika	
	Vísceras	Coletar 1cm ³ de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço
Histopatológico Imuno-histoquímica	Vísceras	Coletar 1cm ³ de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço

FONTE: Adaptado de BRASIL (2017a).

2.1.3.6 Definição de caso

De acordo com o MS (BRASIL, 2017a):

a) Caso suspeito: pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre baixa
- Hiperemia conjuntival sem secreção e prurido
- Poliartralgia
- Edema periarticular

b) Caso confirmado: é todo caso suspeito de zika confirmado laboratorialmente por isolamento viral, detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR) e sorologia IgM. Em razão da semelhança entre alguns sintomas de dengue, zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de suspeita principal de zika, iniciar a testagem para esta doença por meio de provas diretas e se não detectável, testar para dengue e depois para chikungunya. Esgotando-se as possibilidades de positividade por meio dos métodos diretos, uma nova amostra deve ser coletada após 5 dias do início de sintomas (preferencialmente, após 10 dias), para realização de sorologia IgM. O mesmo procedimento deve ser adotado para os casos em que não foram coletadas amostras até o 5º dia do início de sintomas. Devido à possibilidade de reação cruzada entre dengue e zika por meio da sorologia IgM, as amostras devem ser testadas em paralelo, para as duas doenças. As amostras negativas para dengue e zika devem ser testadas para chikungunya.

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

- c) Caso descartado: é todo caso suspeito que possui um ou mais dos seguintes critérios:
- Sorologia IgM não reagente, desde que a amostra tenha sido coletada em tempo oportuno, acondicionada e transportada adequadamente
 - Diagnóstico de outra enfermidade
 - Caso suspeito com exame laboratorial negativo (RT-PCR) ou se exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças.

2.1.3.7 Zika em gestantes

A transmissão materno-fetal da zika pode ocorrer em todos os trimestres da gravidez, seja a infecção na mãe sintomática ou assintomática. Entre os expostos ao vírus por transmissão vertical, a perda fetal ocorreu em 14% e complicações graves compatíveis com a Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) ocorreram em 21%. Além disso, 45% dos fetos expostos por transmissão vertical não apresentavam sinais ou sintomas da síndrome na primeira semana de vida (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Apenas após a recente epidemia nas Américas o ZIKV foi associado a defeitos congênitos e aborto após infecção materna, mas os fatores envolvidos na patogênese aumentada do vírus não são totalmente compreendidos (BROWN *et al.*, 2019). Postula-se que as complicações associadas possam ser fenômenos emergentes ou tenham ocorrido anteriormente à epidemia e não tenham sido detectados devido à vigilância limitada ou à transmissão pouco frequente (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Estudos *in vitro* e experimentais em animais sugerem que as mutações do ZIKV podem aumentar a infecciosidade do vírus no vetor *Ae. aegypti* e o risco de microcefalia fetal. No entanto, defeitos congênitos têm sido associados a infecções por cepas que não contêm essas mutações, não sendo identificados marcadores específicos de patógenos que predigam estes riscos (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

O efeito da imunidade preexistente contra os flavivírus nos resultados da infecção pela zika - se a imunidade é provocada por infecção ou por imunização com vacinas contra flavivírus – tem sido motivo de debate, especialmente porque o ZIKV e o DENV compartilham semelhanças antigênicas e têm distribuições geográficas sobrepostas (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Apoiando-se na hipótese que a co-circulação do DENV e do ZIKV possa ter sido um fator de agravamento imunológico para a patogênese da zika na gestação, Brown *et al.* (2019) demonstraram que presença de anticorpos específicos para DENV em camundongas grávidas infectadas com ZIKV aumentaram significativamente o dano placentário, a restrição do crescimento fetal e a reabsorção fetal. O mecanismo como a imunidade ao DENV aumenta os danos induzidos pelo ZIKV durante a gravidez foi associado ao aumento da replicação viral e dano placentário, que coincidiu com o aumento da frequência de trofoblastos infectados. Os macrófagos placentários primários demonstraram ser significativamente mais suscetíveis ao ZIKV na presença de anticorpos DENV (BROWN *et al.*, 2019).

No entanto, outros trabalhos têm produzido achados contraditórios sobre se a infecção por DENV provoca uma resposta imune que protege contra a infecção por ZIKV ou exacerba a infecção por meio de aprimoramento dependente de anticorpos. Estudos prospectivos em humanos mostraram que a infecção prévia pela dengue e os anticorpos anti-DENV preexistentes reduziram, em vez de aumentar, o risco de infecção e doença por ZIKV (MUSSO; KO; BAUD, 2019).

Um estudo também abriu outras linhas explicativas para as má-formações congênitas pós infecção materna por ZIKV. O trabalho realizado por pesquisadores brasileiros do Instituto D'Or (IDOR) e universidades federais do Rio de Janeiro e Pernambuco demonstrou que a saxitoxina (STX), uma neurotoxina produzida na América do Sul pelas cianobactérias de água doce *Raphidiopsis raciborskii*, poderia ter contribuído para o perfil mais grave da SCZ por funcionar como um cofator, deixando as células neuronais mais vulneráveis aos danos causados pelo ZIKV (PEDROSA *et al.*, 2019). A vigilância da qualidade mostrou maiores quantidades de cianobactérias e ocorrência de STX no suprimento de água potável humana do Nordeste em comparação com outras regiões do Brasil e que esta substância dobrou a quantidade de morte celular neural induzida por ZIKV em áreas progenitoras dos organoides do cérebro humano. A ingestão crônica de água contaminada com STX antes e durante a gestação também causou anormalidades cerebrais na prole de ratos (PEDROSA *et al.*, 2019).

Embora seja reconhecido o efeito nocivo da infecção causada pelo ZIKV durante a gestação para a saúde do conceito, poucos estudos relataram desfechos negativos na saúde materna. Adhikari *et al.* (2017) relataram não haver diferença significativa nas morbidades obstétricas ou neonatais entre mulheres com ou sem evidência de possível infecção pelo vírus.

Para o conceito da mãe infectada foram descritos na maioria dos estudos complicações mais dramáticas como microcefalia congênita e demais anomalias fetais cerebrais, alterações oftalmológicas, restrição de crescimento intrauterino, disfunção hepática, anemia potencial, baixo peso ao nascer e morte fetal (MIRANDA *et al.*, 2016; ADHIKARI *et al.*, 2017; DE ARAÚJO *et al.*, 2017; CALVET *et al.*, 2016; CAUCHEMEZ *et al.*, 2016; DRIGGERS *et al.*, 2017; HONEIN *et al.*, 2017; KRAUER *et al.*, 2017; SARNO *et al.*, 2017; ZAMBRANO *et al.*, 2017). Em virtude do amplo espectro de desfechos na saúde infantil resultantes da infecção materna durante a gestação, que incluem microcefalia (achado precoce mais grave), má-formações cerebrais e quadros neurológicos, oftalmológicos, auditivos, convencionou-se chamar de SCZ os quadros infantis decorrentes da infecção pelo ZIKV durante a gestação (BRASIL, 2017b; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017).

2.1.3.7.1 Síndrome Congênita do Zika vírus

As características clínicas da SCZ são uma consequência direta do dano neurológico e perda de volume intracraniano severo (CHAN *et al.*, 2016; GARCIA, 2018). A presença de mRNA viral no fluido amniótico e placenta indica fortemente a associação da síndrome com complicações neonatais que incluem microcefalia congênita, neuropatia óptica, glaucoma congênito, ventriculomegalia e lisencefalia (WHO, 2016d; GARCIA, 2018; SHARMA *et al.*, 2019). A microcefalia congênita (perímetro cefálico ≥ 2 desvios-padrão abaixo da média para sexo e idade gestacional ao nascimento) é a característica clínica mais proeminente e comumente relatada (CHAN *et al.*, 2016; HERBER *et al.*, 2019). O perímetro cefálico é uma medida indireta do tamanho do cérebro e pode ser uma variável preditora de desenvolvimento cerebral anormal (HERBER *et al.*, 2019).

Antes de 2015, a prevalência estimada de microcefalia grave no nascimento era 0,5/10.000 nascidos vivos. Após identificação da possível associação entre a infecção por ZIKV e microcefalia na Região Nordeste, a incidência nacional aumentou para cerca de 20/10.000 nascidos vivos (34/10.000 no Estado da Bahia em 2016). Por outro lado, no Rio Grande do Sul (RS), o estado mais meridional do Brasil, apesar de terem sido identificados casos autóctones

no início de 2016, não houve surto e o pico de incidência foi de somente 1,7/100.000 habitantes (HERBER *et al.*, 2019), confirmando importante variação regional.

A ausência de microcefalia no nascimento em bebês com exposição pré-natal ao ZIKV não exclui a infecção congênita ou a presença de anormalidades cerebrais relacionadas à infecção materna (VAN DER LINDEN; PESSOA; DOBYNS, 2016). Lactentes normocefálicos ao nascimento podem evoluir tardiamente para microcefalia pós-natal ou hidrocefalia, além de apresentarem convulsões, disfagia, distúrbios respiratórios, de sono e comportamento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hiperexcitabilidade e irritabilidade, quadros semelhantes aos apresentados pelos nascidos com SCZ (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

Além da microcefalia, os quadros infantis decorrentes da SCZ incluem uma grande gama de anomalias cerebrais e neurológicas como redução do volume cerebral; atrofia cerebral; calcificações intracranianas; disgenesia do corpo caloso; cisterna magna aumentada; hemisférios cerebrais assimétricos; ventriculomegalia unilateral grave; deslocamento da linha média e afinamento do parênquima no lado dilatado, ponte e tronco cerebral. Também são comuns restrição de crescimento intrauterino; baixo peso ao nascer; déficit de crescimento pós-natal; alterações oftalmológicas e auditivas; disfunção hepática; anemia potencial; desproporção craniofacial; acúmulo de pele na região occipital; hiperexcitabilidade; hipertonia; irritabilidade; epilepsia; disfagia; artrogripose e morte fetal (ADHIKARI *et al.*, 2017; BRASIL, 2016c; DE ARAÚJO *et al.*, 2017; CHAN *et al.*, 2016; CALVET *et al.*, 2016; CAUCHEMEZ *et al.*, 2016; MOORE; STAPLES; DOBYNS *et al.*, 2016; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016; WHO, 2016d; BRASIL, 2017b; DRIGGERS *et al.*, 2017; HONEIN *et al.*, 2017; SARNO *et al.*, 2017; ZAMBRANO *et al.*, 2017; CARVALHO-SAUER *et al.*, 2019; PRATA-BARBOSA *et al.*, 2019).

É importante salientar que o efeito negativo na saúde e qualidade de vida decorrente das anomalias congênitas descritas para a SCZ repercutirá para além da infância do conceito da mãe infectada durante a gestação. Como exemplo, uma criança nascida de baixo peso poderá apresentar maior predisposição a morbimortalidade na infância e idade adulta devido adaptações endócrinas e metabólicas realizadas no período gestacional devido da desnutrição intra-uterina. Estas adaptações podem resultar em efeitos tardios prejudiciais, como obesidade, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão e doenças coronárias, além de déficits no desenvolvimento cognitivo (CARVALHO-SAUER *et al.*, 2019).

Cruz *et al.* (2016), ao citarem a importância da incorporação de novos cuidados além dos já praticados na rotina habitual do pré-natal para gestantes infectadas por arboviroses, observaram que nenhum dos protocolos do Ministério da Saúde, OPAS ou WHO abordou o

papel das carências nutricionais nas más formações congênitas, incluindo a microcefalia. Para estes mesmos autores, se vários problemas carenciais podem resultar em transtornos morfofuncionais do sistema nervoso central e se vários processos infecciosos também se acham comprovadamente relacionados com a etiopatogenia desta condição, é admissível hipotetizar que a ocorrência simultânea das duas situações poderia multiplicar riscos potenciais de microcefalia. Em um contexto onde 40% das gestantes são acometidas por carências nutricionais, como ocorre no Brasil, considerar a possibilidade de interação entre “carência nutricional materna/ZIKV poderia contribuir para uma atenção mais efetiva ao binômio mãe/filho no ciclo gravídico (CRUZ *et al.*, 2016).

2.2 Determinantes sociais e arboviroses

A transição epidemiológica em países periféricos, ao contrário do que foi proposto por modelos teóricos, não seguiu o processo histórico linear vivenciado pelos países centrais. Apesar do desenvolvimento socioeconômico experienciado por inúmeras nações, múltiplas formações socioespaciais impuseram diferentes períodos de industrialização, urbanização e transição demográfica, que por sua vez, impactaram de distintas formas os cenários locais de saúde (SABROZA, 2007).

No Brasil, este processo foi vivenciado tardiamente entre as décadas de 1950 e 1970 e a redução da mortalidade por doenças transmissíveis ocorreu principalmente pela queda no número de óbitos causados por doenças diarreicas infecciosas e por doenças preveníveis por vacinas. Todavia, a ainda elevada magnitude de diversas doenças transmissíveis e o surgimento de novos padrões de morbimortalidade decorrente de doenças emergentes e reemergentes despontaram como resultado de um modelo de desenvolvimento que penaliza grupos sociais mais vulneráveis sob a forma de mortalidade prematura, perda de potencial e sobrecarga do sistema de saúde (SABROZA, 2007).

O progresso tecnológico dos últimos séculos, com sua incorporação na vida cotidiana, também trouxe novos desafios. Mudanças climáticas e desastres ecológicos desenham cenários onde é difícil separar os perigos produzidos pela ação humana dos perigos “naturais”. Ao contrário dos riscos da pré-modernidade, que eram percebidos pelos sentidos humanos e tinham efeitos praticamente locais, os riscos atuais são globais. Suas causas não são mais acidentais e nem sempre é possível determinar ou controlar os seus efeitos (ZANIRATO *et al.*, 2008; LEITE; NAVARRO, 2009).

Dada a complexidade das atuais questões de saúde, a superação de paradigmas reducionistas e fragmentadores que tendem para o determinismo social ao considerar apenas os efeitos causais (NOGUEIRA, 2009) tem se constituído quase uma exigência moderna. No caso das doenças transmitidas por vetores, os determinantes sociais constroem a rede de interações envolvidas na transmissibilidade, exemplificando o entendimento da saúde-doença como um processo coletivo, onde o biológico está interrelacionado com o social (GARBOIS *et al*, 2017).

Mudanças rápidas e marcantes na ecologia social humana nas últimas décadas como aumento no tamanho e densidade da população, urbanização e pobreza, alteraram as probabilidades de emergência e transmissão de doenças infecciosas. De maneira geral as cidades favorecem o trânsito de microrganismos e seu estabelecimento por capitalizarem situações de perturbação ecológica, biológica e social. Populações vulneráveis, especialmente se também socialmente desordenadas e vivendo em circunstâncias de privação e aglomeração, são suscetíveis à colonização microbiana (WEISS; McMICHAEL, 2004).

Alterações nos padrões de temperatura decorrente das mudanças climáticas tem sido associada às recorrentes epidemias de arboviroses possivelmente pela criação de um ambiente propício ao *Ae. aegypti*, o que não se restringe mais a determinadas estações do ano (ALI *et al*, 2017) ou regiões. Todavia, não subestimando o papel do clima na incidência destas doenças, percebe-se que a ineficácia de políticas públicas tem sido mais fortemente implicada na ocorrência de epidemias. Como resultado de relações biológicas, ecológicas, socioeconômicas, culturais, o espaço urbano é por isso definidor da saúde das populações (MENDONÇA *et al*, 2009).

Além da alta densidade populacional, a adaptação do mosquito vetor ao ambiente urbano também foi determinada pela urbanização desordenada e seus diferentes aspectos: déficit do saneamento básico, inadequação de infraestrutura, aumento de geração de resíduos de composição diversa, baixa cobertura vegetal, entre outros (ALMEIDA *et al*, 2020).

Sistemas sanitários precários (como falta de coleta de lixo, baixa cobertura de água potável e rede de esgoto) e baixo nível socioeconômico tem sido associado ao maior número de casos de arboviroses (KIKUTI *et al*, 2015). Em especial a renda e a escolaridade são fatores fortemente associados à infecção pelo DENV e pelo ZIKV (MAHARAJAN *et al*, 2020).

Raça/etnia, menos por seu papel biológico e mais por seu forte componente relacional a condições socioeconômicas desfavoráveis, atuando conjuntamente com a escolaridade, renda e insegurança alimentar, tem sido associada a desfechos negativos na vigência de arboviroses. No Brasil, 80% das mães de crianças nascidas com SCZ se identificam como pretas ou pardas,

têm baixa renda e vivem com em regiões menos desenvolvidas do país (CARABALLI *et al.*, 2015; NERY *et al.*, 2021).

Listado entre os microdeterminantes da transmissão das arboviroses, a nutrição relaciona-se à resposta imune do hospedeiro, influenciando na susceptibilidade à infecção, na severidade da doença e na resposta terapêutica. Como fator de risco para desfechos desfavoráveis, a má-nutrição atua como a principal fonte de imunodeficiência em todo o mundo, relacionando-se a 45% das mortes, principalmente nos países em desenvolvimento. Na transmissibilidade, a nutrição parece desempenhar um papel vital na habilidade e disposição dos mosquitos para picar um determinado hospedeiro por alterar os odores corporais (LUCARELLI *et al.*, 2018).

Baseando-se na premissa que a desnutrição materna durante a gravidez pode comprometer o desenvolvimento cerebral fetal, causando desordens do neurodesenvolvimento, o estudo de Amorim (2018) sobre alterações na expressão gênica em cérebros de embriões de camundongos infectados verticalmente pelo ZIKV evidenciou que a desnutrição proteica materna constitui um fator de susceptibilidade ao ZIKV, favorecendo ao desenvolvimento da SCZ.

Outros estudos investigaram a associação entre excesso de peso e aumento do risco de desfechos desfavoráveis durante infecção arboviral, particularmente em crianças (TRANG *et al.*, 2016; ZULKIPLI *et al.*, 2018), podendo ser citados também os trabalhos realizados em Madagascar com gestantes (SCHWARZ *et al.*, 2012), na Ilha de La Reunion (GERARDIN; FIANU; FAVIER, 2008) e na Tailândia (KALAYANAROOJ; NIMMANNITYA, 2005) (WEGER-LUCARELLI *et al.*, 2018). De acordo com a revisão realizada por Ahmed *et al.* (2014), a higidez nutricional ou a suplementação de micronutrientes como terapia adjuvante parece reduzir a probabilidade de progressão da infecção pelo DENV para suas formas graves.

A progressão para formas potencialmente graves da dengue pode estar relacionada ao estado nutricional de micronutrientes, devido suas funções imunomoduladoras (VILLAMOR *et al.*, 2018). O estresse oxidativo desencadeado durante episódios de infecção como um mecanismo de defesa incluem as enzimas superóxido dismutase, glutathione peroxidases e redutase, as vitaminas C e E e a provitamina A (KLASSEN *et al.*, 2004). No estudo de Vaish *et al.* (2012), realizado com paciente com dengue que apresentavam trombocitopenia, a suplementação com vitamina E promoveu aumento na contagem de plaquetas, reduzindo riscos de sangramentos. Em relação à vitamina D, baixas concentrações de 25-hidroxi vitamina D mostraram-se associadas à redução das chances de progressão para as formas mais graves de Dengue (VILLAMOR *et al.*, 2017). Voge *et al.* (2016), no estudo sobre biomarcadores do hospedeiro que pudessem amparar a predição da progressão da dengue para casos graves,

relataram que a 1,25-hidroxivitamina D foi inversamente associada a sua forma hemorrágica. Embora o ferro tenha importante papel na promoção do crescimento e diferenciação de várias células do sistema imunológico, não há estudos que relacionem este micronutriente à infecção por DENV ou ZIKV.

Os ácidos graxos também têm sido implicados na progressão da dengue para suas formas graves devido sua participação na organização das membranas celulares e composição de ligações lipídicas através de sua incorporação como fosfolipídios e esfingolipídeos. Também podem estar relacionados à redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias através de diferentes mecanismos, como no caso dos ácidos graxos Ômega 3 ou agindo como pró-inflamatórios como o Ômega 6. As concentrações do ácido docosahexaenoico (da família dos ácidos graxos Ômega 3) podem estar relacionadas positivamente à progressão para dengue hemorrágica, enquanto as concentrações de ácido pentadecanóico e DGLA estão inversamente relacionadas à progressão. Tal fato poderia ser visto como uma tentativa precoce de iniciar a resolução da inflamação, que poderia começar concomitantemente com a resposta pró-inflamatória inicial (VILLAMOR *et al.*, 2018).

2.3 Vigilância das arboviroses

Os sistemas de vigilância devem apoiar três funções essenciais da saúde pública – acesso, avaliação e desenvolvimento de políticas (GROSECLOSE; BUCKERIDGE, 2017). Quando conectadas a políticas e programas, as informações de vigilância melhoram a eficiência e a eficácia dos serviços de saúde, direcionando intervenções e documentando seus efeitos sobre a população (NSUBUGA *et al.*, 2006).

O marco legal sobre a obrigatoriedade de notificação das doenças transmissíveis foi estabelecido pela Lei 6.259/75 e regulamentada pelo Decreto 78.231/76. Em 2011 foi publicada a Portaria 104/2011 do Ministério da Saúde, definindo a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional, incluindo os casos graves e óbitos por dengue. Tendo como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo por intermédio de uma rede informatizada, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é alimentado principalmente pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017, Anexo V – Capítulo I) (BRASIL, 2013b).

O SINAN foi implantado de forma gradual a partir de 1993, com a utilização do aplicativo Sinan-DOS em testes-piloto realizados em Santa Catarina e Pernambuco (LAGUARDIA *et al.*, 2004). Entretanto, esta implantação foi realizada de forma heterogênea nas unidades federadas e municípios, não havendo uma coordenação e acompanhamento por parte dos gestores de saúde, nas três esferas de governo (BRASIL, 2013b; LAGUARDIA *et al.*, 2004).

A partir de 1998, o uso do SINAN foi regulamentado por meio de portaria ministerial, tornando obrigatória a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal. A Fundação Nacional de Saúde (Funasa), por meio do Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi), atual Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do M.S., foi designada como gestora nacional do sistema (BRASIL, 2013b; LAGUARDIA *et al.*, 2004).

O sistema constitui um instrumento relevante para auxiliar o planejamento da saúde por definir prioridades de intervenção, além de permitir que estas sejam avaliadas e sistematizadas de forma descentralizada, contribuindo para a democratização da informação (BRASIL, 2020). O cálculo de indicadores pelas equipes estaduais, regionais e municipais é atividade imprescindível para que os dados possam efetivamente subsidiar análises epidemiológicas e a tomada de decisão (BRASIL, 2020).

O SINAN é operacionalizado desde as unidades de saúde, seguindo a orientação de descentralização do Sistema Único de Saúde (SUS) e os casos são notificados por meio da Ficha Individual de Notificação (FIN), que é preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente quando da suspeita da ocorrência de problema de saúde de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal (BRASIL, 2013b). Este instrumento deve ser encaminhado aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica das Secretarias Municipais, que devem repassar semanalmente os arquivos para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES). A comunicação das SES com a SVS deverá ocorrer quinzenalmente, de acordo com o cronograma definido pela SVS no início de cada ano (BRASIL, 2013b).

Conforme a Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, dengue e zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser comunicado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica. Os óbitos suspeitos destas doenças, assim como de chikungunya, são de notificação compulsória imediata, a ser realizada em até 24 (vinte e quatro) horas a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou Evento de Saúde Pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível, e posteriormente, devem ser inseridos no SINAN. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan online), através da Ficha de Notificação/Investigação da Dengue e Chikungunya (ANEXO 1). Os casos de Zika devem ser notificados na Ficha de notificação/conclusão e

inseridos no Sinan Net (BRASIL, 2017a) (ANEXO 2). Atualmente o SINAN está disponível em três versões: Sinan Net, Sinan online (dengue/chikungunya) e Sinan Influenza.

A dengue foi incluída na lista de Doenças de Notificação Compulsória em 1998 (TEIXEIRA *et al.*, 1998). A doença aguda pelo ZIKV foi incluída em 17 de fevereiro de 2016, na publicação da Portaria no 204/2016, que atualizou a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública. Óbito com suspeita de doença pelo ZIKV é classificado como eventos de notificação imediata (BRASIL, 2017a).

Os casos de dengue, zika e chikungunya devem ser encerrados oportunamente em até 60 dias após a data da notificação. Os dados de notificação, investigação e resultados dos exames laboratoriais específicos, juntamente com a análise da situação epidemiológica, subsidiarão o diagnóstico final, considerando-se as definições de caso (BRASIL, 2017a).

Nos períodos epidêmicos, recomenda-se avaliar a capacidade local para investigar 100% dos casos notificados. Em situações nas quais esse procedimento for inviável, pode-se investigar os primeiros casos de uma área nova, casos graves de dengue, manifestações atípicas de chikungunya, casos de chikungunya em idosos, além de gestantes e recém-nascidos de mães virêmicas próximo ao parto. Para zika, recomenda-se investigar os primeiros casos de uma área, 100% das gestantes, de recém-nascidos e crianças até três anos de idade. Também devem ser investigados 100% dos casos suspeitos de manifestações neurológicas e óbitos de dengue, chikungunya e zika. Para os demais casos, em momentos epidêmicos, deve-se preencher apenas a Ficha de Notificação, permitindo que se mantenham as análises de tendência, grupos etários predominantes e localidades prioritárias (BRASIL, 2017a)

2.3.1 Novos (?) desafios no controle das arboviroses

As demandas mais prementes na área da vigilância de doenças infecciosas tem sido a monitorização da presença, emergência/reemergência de agentes patogênicos no ambiente (inclusive ativamente, por meio de redes sociais); monitorização do impacto dos programas de vacinação; previsão de tendências futuras na distribuição de doenças e refinamento da informação na comunicação de risco ou de saúde (GROSECLOSE; BUCKERIDGE, 2017).

Além das novas demandas exigidas dos sistemas de vigilância, outro aspecto também precisa ser analisado: os padrões de transmissão das arboviroses. Padrões complexos em ambientes urbanos são particularmente desafiadores para os esforços de controle e demandam parcerias intersetoriais, envolvimento ativo das comunidades locais na redução de fontes e manejo ambiental, além da harmonização com os princípios do gerenciamento integrado de

vetores (SOMMERFELD; KROEGER, 2012; TANA *et al.*, 2012). Contudo, as estratégias governamentais de controle de vetores têm sido conduzidas a partir de abordagens top-down, com programas verticais (SOMMERFELD; KROEGER, 2012), mesmo existindo relatório que indiquem o contrário: iniciativas isoladas de controle de vetores não promovem mudanças comportamentais (TANA *et al.*, 2012; FAUCI; MORENS, 2016). Agravando o quadro, o modelo químico-dependentes para controle do *Ae. aegypti* pode deixar a população vulnerável a outras questões de saúde (CARNEIRO *et al.*, 2015).

Segundo as Diretrizes Nacionais de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2010a), a integração é condição obrigatória para a construção da integralidade na atenção, para o alcance dos resultados e para o desenvolvimento de um processo de trabalho condizente com a realidade local. Após a tríplice epidemia de arboviroses vivenciada recentemente, o MS tem desenvolvido estratégias de monitoramento integrado dos casos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados ao ZIKV e outras etiologias infecciosas. Em 2015 foi criado instrumento eletrônico Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP), para realizar o monitoramento, investigação, classificação e encerramento dos casos suspeitos relacionados a doenças infecciosas durante a gestação, dada a necessidade de agilidade das ações (BRASIL, 2015; BRASIL, 2016b). O instrumento visa o acompanhamento das crianças notificadas por meio do registro de seu percurso no sistema de saúde e a qualificação da tomada de decisão por parte dos gestores de saúde nos três níveis da federação e entre diferentes setores (BRASIL, 2018c).

Pensando na integração, outra estratégia proposta pelo MS foi a incorporação do ACE na Atenção Primária à Saúde (APS), junto às equipes da Estratégia de Saúde da Família (ESF), para agregar ações como controle ambiental, endemias, zoonoses e controle de riscos e danos à saúde (BRASIL, 2010b). Segundo Libanio (2011), em termos operacionais isto significaria reduzir o índice de pendências nos domicílios visitados, o incômodo da sobreposição de visitas às famílias por diferentes equipes e serviços e integraria a perspectiva de educação e promoção à saúde com a vigilância ambiental. Para outros autores, iniciativas assim, além de valorizar a ação integrada entre Vigilância em Saúde e as redes de atenção, possibilitariam a construção de um sistema de saúde mais forte, eficiente e responsivo às situações de emergência e reemergência de doenças (LAGUARDIA *et al.*, 2014).

Todavia, a incorporação dos ACE nas equipes de ESF, junto ao trabalho dos ACS tem enfrentado dificuldades, principalmente pelas diferentes concepções que orientam a formação, atribuições e processos de trabalhos das duas categorias profissionais. Enquanto os ACS concentram suas atividades nos indivíduos, famílias e comunidades, assim como na

organização de ações de educação e promoção da saúde, o trabalho dos ACE foca o controle dos agentes transmissores de doenças e a gestão do ambiente físico (LIBANIO, 2014). O trabalho de Donateli *et al.* (2017) também mostrou limitações neste tipo de interação, tendo a maioria classificado como insuficiente a integração entre as vigilâncias e equipes de Estratégia de Saúde da Família/APS.

Aumentado a complexidade da limitação da integração de diferentes atores institucionais, os programas tradicionais de controle dos vetores não têm conseguido alcançar os resultados esperados. Processos de implementação inadequados, baixa participação comunitária ou reduzida aceitação e sustentabilidade de métodos de controle químico podem justificar este cenário (VASCONCELOS, 2016). Tal fato, segundo Vasconcelos (2016), deve-se à lógica fragmentadora das ações tradicionais de vigilância em saúde, que historicamente privilegiam o combate ao vetor *Ae. aegypti* em detrimento das premissas contextuais, ambientais e estruturais da sociedade. Esta reflexão torna-se ainda mais importante após a OMS ter declarado que a meta não seria mais “extinguir” a ação do mosquito transmissor (o que seria impossível), mas sim preparar os sistemas de saúde para o enfrentamento de novas ondas epidêmicas (WHO, 2016a).

Em virtude da velocidade de mudanças e diversidade de cenários mundiais, a ampliação do foco de práticas centralizadas nas doenças infecciosas para o monitoramento de uma ampla gama de determinantes da saúde (como comportamentos de risco, serviços de saúde e fatores socioeconômicos), tem sido exigido dos sistemas de vigilância (GROSECLOSE; BUCKERIDGE, 2017). Essa discussão tem levantado muitas questões, incluindo a necessidade do engajamento de um conjunto mais amplo de atores interessados em atividades de vigilância e a necessidade de adaptação de métodos analíticos existentes a novos objetivos e fontes de dados (GROSECLOSE; BUCKERIDGE, 2017). Neste contexto, a abordagem denominada “vigilância participativa” tem sido utilizada de diferentes formas e em diferentes cenários. Entendida como a participação da comunidade na vigilância de doenças (WÓJCIK *et al.*, 2014), normalmente tem sido associada ao reporte de informações sobre condição pessoal de saúde a órgãos sanitários e se mostrado útil para avaliar fatores e risco e padrões de utilização de serviços de saúde, com a vantagem de ser mais barata e flexível do que os sistemas tradicionais de informação (WÓJCIK *et al.*, 2014).

A despeito de o Brasil apresentar experiências exitosas em vigilância participativa, como os projetos Observatório da Dengue e Dengue na Web (LEAL NETO *et al.*, 2016) e Saúde na Copa (LEAL NETO *et al.*, 2017), que utilizam dados provenientes de participação ativa (como o preenchimento de instrumentos específicos para coleta de dados sindrômicos) ou de fontes

não oficiais como as provenientes de redes sociais (participação passiva), os resultados apresentados ainda são tímidos, indicando a carência de estudos voltados para doenças de notificação compulsória imediata (LEAL-NETO, 2016). A associação da vigilância participativa a novos conceitos como *infodemiology* (information + epidemiology) e *infoveillance* (information + surveillance), pode abrir novas perspectivas ao monitoramento de casos e tendências epidêmicas (LEAL-NETO, 2017). Os termos foram cunhados por Eysenbach (2009) para descrever a utilização da informação na e para a epidemiologia, integrando meios eletrônicos para disponibilização de dados para informar a população sobre situações de saúde.

Ainda no contexto das inovações e experiências exitosas, a espacialização também tem sido utilizada para a compreensão da dinâmica de transmissão das arboviroses. Por meio da incorporação de modelos estatísticos espaciais e técnicas de geoprocessamento a técnica tem sido utilizada para a identificação de áreas de maior vulnerabilidade, áreas de risco e períodos de risco, importante para o planejamento das ações de controle do vetor (CHURAKOV *et al.*, 2019; BARBOSA *et al.*, 2017; GALLI; CHIARAVALLOTTI NETO, 2008).

O documento *Resilient Health Systems* (PAO/WHO, 2016) declara que para que os sistemas de saúde possam responder às necessidades e futuras emergências sanitárias é necessário que consigam absorver choques e se adaptar às mudanças. Para tanto, estes precisam ser resilientes e contar com recursos humanos e sistemas de informação preparados para apoiar ações de saúde pública. Nesta lógica, a capacidade de gerar informações decorrentes de coleta de dados rápida e oportuna na rede de vigilância é fundamental por apoiar o planejamento estratégico das ações. O mesmo documento avalia que investir na resiliência dos sistemas de saúde seria mais rentável do que financiar respostas em casos de emergência. Sistemas frágeis tendem a aumentar a vulnerabilidade das populações aos riscos externos que impactam a saúde e o bem-estar, e em última instância o desenvolvimento social e econômico das nações.

3 JUSTIFICATIVA

Este estudo possui justificativa de tripla natureza. A primeira, prática/observacional, decorre da cooperação firmada entre a equipe proponente deste projeto e as secretarias de saúde, coordenações de vigilância e equipes de vigilância epidemiológica, ambiental e sanitária de municípios polo pertencentes ao universo do estudo “Vigilância em Saúde: avaliação das práticas de prevenção das doenças e promoção da saúde na Zona da Mata Mineira”, projeto pioneiro do grupo de pesquisa VigSUS, do Departamento de Nutrição e Saúde (UFV). A pré-existência de um percurso prático de vários anos, com parcerias institucionais e trânsito entre sujeitos de pesquisa permitiu não apenas contar com apoio local das unidades e serviços de saúde para as atividades de campo, como também reconhecer as demandas, limitações e lacunas de conhecimento dos mesmos. Os trabalhos publicados a partir do referido projeto inicial (DONATELI *et al.*, 2017; DONATELI *et al.*, 2019; GONÇALVES *et al.* 2020; EINLOFT *et al.*, 2021) convergem nos resultados ao evidenciar a dificuldade de cumprimento das metas propostas pelo Ministério da Saúde e governo estadual em decorrência de ações fragmentadas, pouco resolutivas e falta de integração entre as vigilâncias, comprometendo o monitoramento das condições de saúde da população.

A segunda justificativa, de natureza acadêmica-científica, vem ao encontro da necessidade de produção de conhecimento que possa abarcar relevância científica no campo da saúde e da Nutrição, interesse local e aplicabilidade para o sistema sanitário. Embora existam inúmeras evidências do papel do estado nutricional materno durante o período gestacional na gênese de más-formações congênitas e na reprogramação do crescimento fetal in útero, os resultados de diferentes estudos têm sido conflitantes, existindo lacunas de conhecimento acerca dos aspectos nutricionais na vigência de arboviroses. Na infecção pelo ZIKV, a relação entre estado nutricional materno e desfechos adversos ainda não foi estabelecida. Na infecção pelo DENV, o papel do estado nutricional materno na imunossupressão própria da gestação, favorecendo a evolução da doença para suas formas mais graves e desfechos adversos tanto na saúde infantil, quanto na materna, também precisa ser melhor investigado.

A terceira justificativa, de natureza sócio-sanitária, apoia-se na necessidade de algumas demandas decorrentes das sucessivas epidemias de arboviroses vivenciadas no país. Projetando diversos cenários epidêmicos, a comunidade internacional tem buscado novas formas de detecção, monitoramento e resposta às arboviroses urbanas, constituindo áreas de destaque a assistência materno-infantil, o controle vetorial, a mobilização social, a comunicação de risco, os sistemas de informação e a investigação epidemiológica de campo. Em paralelo, as

alterações sociais determinadas pela popularização de diferentes tecnologias e da produção intensa de informações muitas vezes não se converteu na sua utilização. Seja pela ausência de feedback das esferas superiores de gestão em linguagem apropriada ao público; seja pela inadequada importância dada aos dados gerados na ponta dos serviços de saúde, muitas vezes classificada como burocracia; seja pela dificuldade de associar a informação gerada com a realidade local, é possível perceber que o conhecimento da realidade sanitária do país é prejudicado pela falta de alinhamento entre necessidade e valorização da execução dos processos de geração dos dados. A existência de um grande número de dados gerados rotineiramente pelos serviços e não utilizados ou subutilizados por falta de preenchimento mínimo de fichas e planilhas suscita a necessidade de desenvolvimento de metodologias que favoreçam a dinâmica de gestão e avaliação da situação de saúde, especialmente nos níveis municipais.

Isto posto, este trabalho realizou uma investigação sobre a relação entre fatores nutricionais, de saúde, socioeconômicos e ambientais na transmissibilidade e na ocorrência de desfechos desfavoráveis após a infecção por dengue e zika durante o período gestacional. Complementarmente, avaliou a qualidade das informações disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e propôs um modelo de compreensivo/explicativo a partir dos fatores associados à transmissibilidade das arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Investigar a relação entre fatores nutricionais, de saúde, socioeconômicos e ambientais na infecção e na ocorrência de desfechos desfavoráveis em gestantes brasileiras após a infecção por dengue e zika.

4.2 Específicos

- Analisar a qualidade das notificações de casos de dengue em mulheres no Brasil, entre os anos de 2007 a 2017, comparando também as informações disponíveis para gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil e discutindo fatores associados à infecção pela arbovirose nestes grupos (Artigo original 1).
- Propor um modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à infecção pelas arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil (Artigo original 2).
- Analisar os macro e microdeterminantes associados aos desfechos desfavoráveis na saúde materno-infantil após infecção pelas arboviroses dengue e zika durante a gestação e sua possibilidade de predição por Aprendizagem de Máquinas (Artigo original 3).

5 METODOLOGIA

5.1 Caracterização do estudo

O estudo possui natureza observacional e retrospectiva e foi realizado utilizando dados individuais e ambientais.

5.2 Percurso metodológico

5.2.1 Artigo original 1: Desafios à vigilância da dengue: qualidade dos dados e fatores associados em gestantes e não gestantes em idade fértil no Brasil, 2007- 2017.

5.2.1.1 Tipo de estudo

Estudo analítico, retrospectivo, de base populacional.

5.2.1.2 População do estudo

Foram incluídas neste estudo todas as mulheres em idade fértil (gestantes ou não), infectadas pelo DENV, cujos casos tenham sido notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2007 a 2017. A seleção do período foi determinada pelo fato da inclusão da variável “gestante” na ficha de investigação ocorrer apenas a partir do ano de 2006.

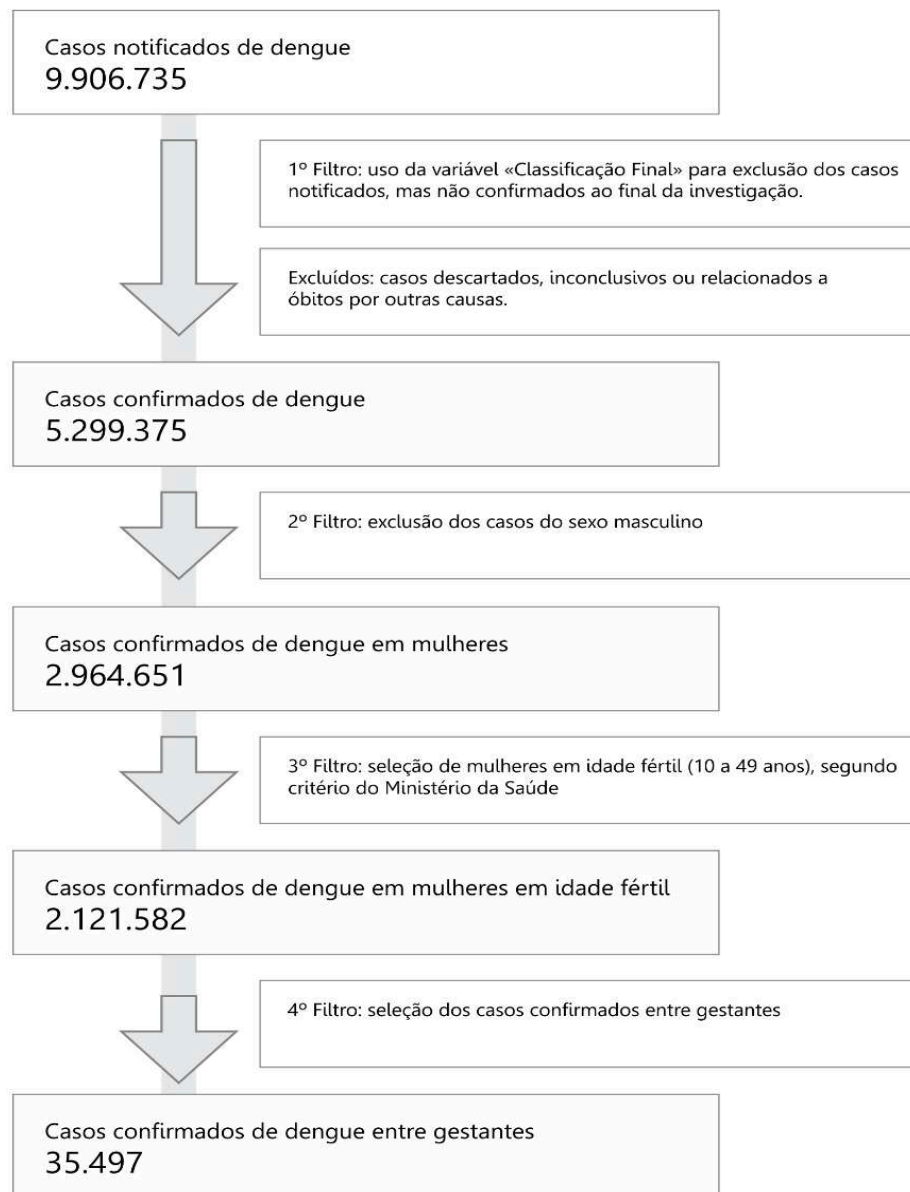
5.2.1.3 Técnicas e instrumentos de coleta de dados

5.2.1.3.1 Prospecção de dados em sistemas de informação

Foram prospectados dados secundários anonimizados disponíveis nos sistemas de informações a partir das fichas de investigação e notificação, cujos dados alimentam o SINAN (SINAN-online e SINAN-net) (ANEXOS 3 e 4) (FIGURA 13). O acesso aos dados ocorreu mediante solicitação ao Sistema de Informação ao Cidadão (e-sic). O sistema possibilita o acesso à informação a qualquer pessoa, física ou jurídica, por meio de solicitação justificada

realizada aos órgãos e entidades do Executivo Federal, desde a criação da Lei de Acesso à Informação - LAI (Lei nº 12.527/2011).

Figura 13 – Fluxograma da seleção de casos de dengue em gestantes, Brasil, 2007-2017



Fonte: Elaboração própria.

5.2.1.4 Análise dos dados

5.2.1.4.1 Variáveis do estudo

5.2.1.4.1.1 Variável dependente

A variável dependente foi “dengue durante a gravidez”, definida como todos os casos confirmados de dengue, independente do critério (clínico-epidemiológico, laboratorial).

5.2.1.4.1.2 Variável independente

Como variáveis dependentes foram utilizadas variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais provenientes da ficha de notificação.

5.2.1.4.2 Técnicas de análise

Para avaliar a qualidade dos dados, utilizou-se o indicador de incompletude, assumindo a definição do Centers for Diseases Control and Prevention: proporção de dados “ignorados” somado aos campos em branco, em relação ao total de casos notificados (em porcentagem). A categoria “não se aplica” também foi considerada para o cálculo do indicador.

Para análise da incompletude das informações disponíveis nas fichas de notificação dos casos foram selecionadas as variáveis de preenchimento obrigatórios: gestante, sorotipo, classificação final e critério de confirmação/descarte. Além destas, optou-se também pela inclusão de variáveis essenciais para a investigação do caso ou para o cálculo de indicadores epidemiológicos: raça/cor, escolaridade, zona/área de moradia, resultado do exame sorológico – IgM, resultado do exame RT/PCR, resultado do exame imunoenzimático para detecção da glicoproteína NS1, evolução do caso, hospitalização. Para avaliação da incompletude utilizou-se o seguinte critério: excelente (incompletude menor de 5%), bom (incompletude entre 5,1% a 9,9%), regular (incompletude entre 10% a 19,9%), ruim (incompletude entre 20% a 49,9%) e muito ruim (incompletude de 50% ou mais).

Na análise das perdas diferenciais e comparação da qualidade dos dados entre gestantes e não gestantes foi criada a categoria “omissos no sistema” para todas as variáveis, excetuando-se escolaridade, faixa etária e classificação final.

A exposição em estudo foi “dengue durante a gravidez”, definida como todos os casos confirmados de dengue, independente do critério (clínico-epidemiológico, laboratorial). Como variáveis explicativas foram utilizadas variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais.

Procedeu-se à análise descritiva das variáveis por meio de frequência relativa (%) e absoluta (N). A prevalência de gestantes foi estimada entre os casos de dengue em mulheres de idade fértil, sendo investigada sua associação com características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5%. A força da associação entre a presença de dengue em gestantes e variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos com 95% de confiança. A regressão logística foi utilizada para analisar a associação entre a ocorrência de casos de dengue entre gestantes e cada variável sociodemográfica, epidemiológica, clínica e laboratorial. Foram incluídas no modelo multivariado as variáveis que apresentaram $p < 0,200$ na análise bivariada. Para avaliar a manutenção das variáveis no modelo ajustado utilizou-se o método de eliminação de Backward pelo teste de Wald. Permaneceram no modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,05$. A qualidade do ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Para a análise dos foi utilizado o programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.

5.2.2 Artigo original 2: Modelo multidimensional da transmissibilidade de arboviroses entre gestantes: uma proposta baseada em macro e microdeterminantes

5.2.2.1 Tipo de estudo

Estudo ecológico, focalizado entre os anos de 2015 a 2017 (período da Tríplice Epidemia brasileira de Dengue, Zika e Chikungunya).

5.2.2.2 População do estudo

Participaram do estudo mulheres que foram infectadas pelos vírus DENV e ZIKV durante a gestação, residentes na mesorregião da Zona da Mata de Minas Gerais, nos municípios anteriormente citados e cujos casos foram notificados e confirmados (segundo os critérios do MS: BRASIL, 2017a) pelos serviços de vigilância em saúde local.

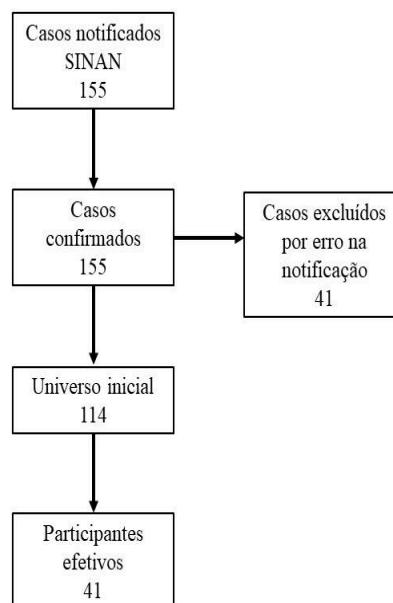
A seleção do período de estudo considerou o início da tríplice epidemia de dengue, zika e chikungunya até a redução do número de casos a padrões esperados em anos não epidêmicos. Dada a raridade do fenômeno analisado (desfechos desfavoráveis pós infecção pelas arboviroses dengue e zika), buscou-se incluir a totalidade ou o maior número de mulheres infectadas com casos notificados e confirmados.

Optou-se pela exclusão dos casos de chikungunya pelo fato desta infecção, no período gestacional, não se relacionar aos principais desfechos associados às outras duas arboviroses em estudo (como efeitos teratogênicos, aborto, etc), conquanto possa causar formas graves da doença no período neonatal (BRASIL, 2017c).

Os critérios de inclusão foram: infecção por dengue ou zika notificada e ocorrida em qualquer período gestacional; confirmação da arbovirose por meio de critério laboratorial (PCR, NS1, IgM ou IgG); ser residente e possuir fonte provável de infecção em um dos municípios polo de saúde parceiros do estudo; ter sido gestante no período delimitado, independentemente da idade; residir em área urbana. Foram excluídos os casos que não cumpriram um dos requisitos para inclusão.

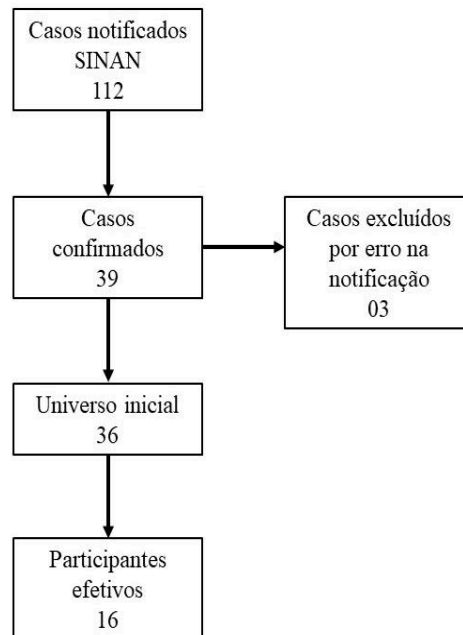
Considerou-se a população de referência nos anos de 2015, 2016 e 2017 nos seis municípios, totalizando 41 mulheres infectadas pelo DENV (FIGURA 14) durante o período gestacional e 16 infectadas pelo ZIKV na mesma condição (FIGURA 15).

Figura 14 – Seleção das participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue em gestantes, por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017



Fonte: Coordenações dos Serviços de Vigilância /Coordenação da Vigilância Epidemiológica dos municípios participantes. Secretaria Estadual de Saúde, MG. Elaboração própria.

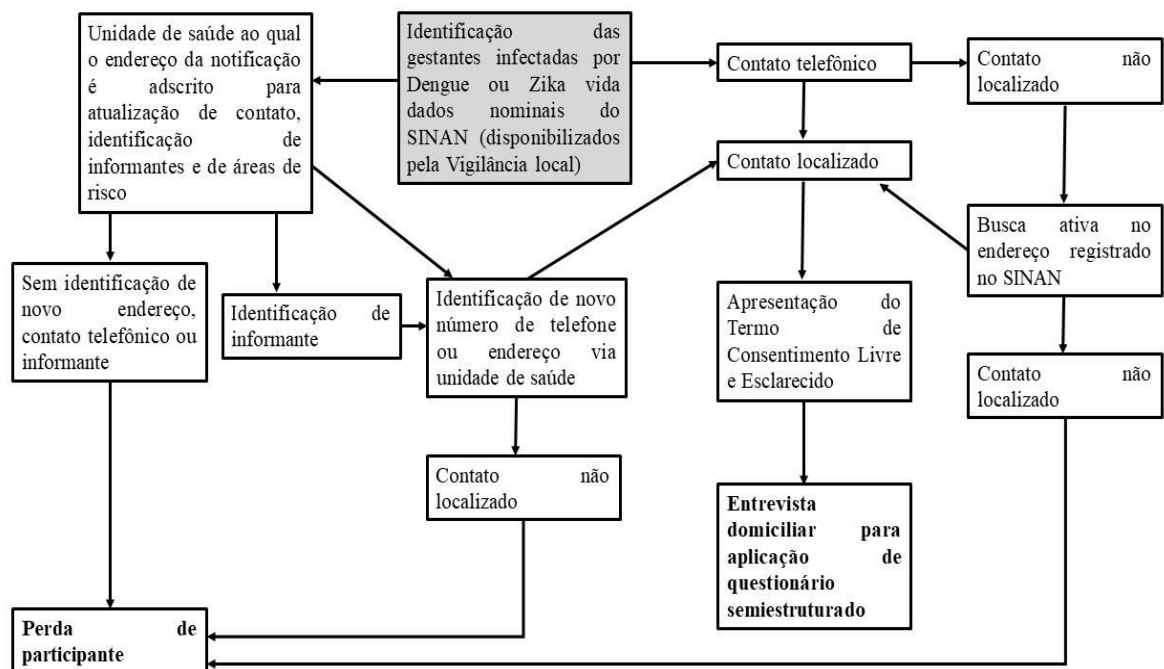
Figura 15 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017.



Fonte: Coordenações dos Serviços de Vigilância /Coordenação da Vigilância Epidemiológica dos municípios participantes. Secretaria Estadual de Saúde, MG. Elaboração própria.

A inclusão de participantes no estudo seguiu o protocolo estabelecido pela equipe de pesquisa (FIGURA 16).

Figura 16 – Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo



Fonte: Elaboração própria.

Todas as perdas decorreram da mudança de endereço e/ou do contato telefônico, impossibilitando o contato para o convite à participação no estudo. Não houve perdas decorrentes de recusas à participação.

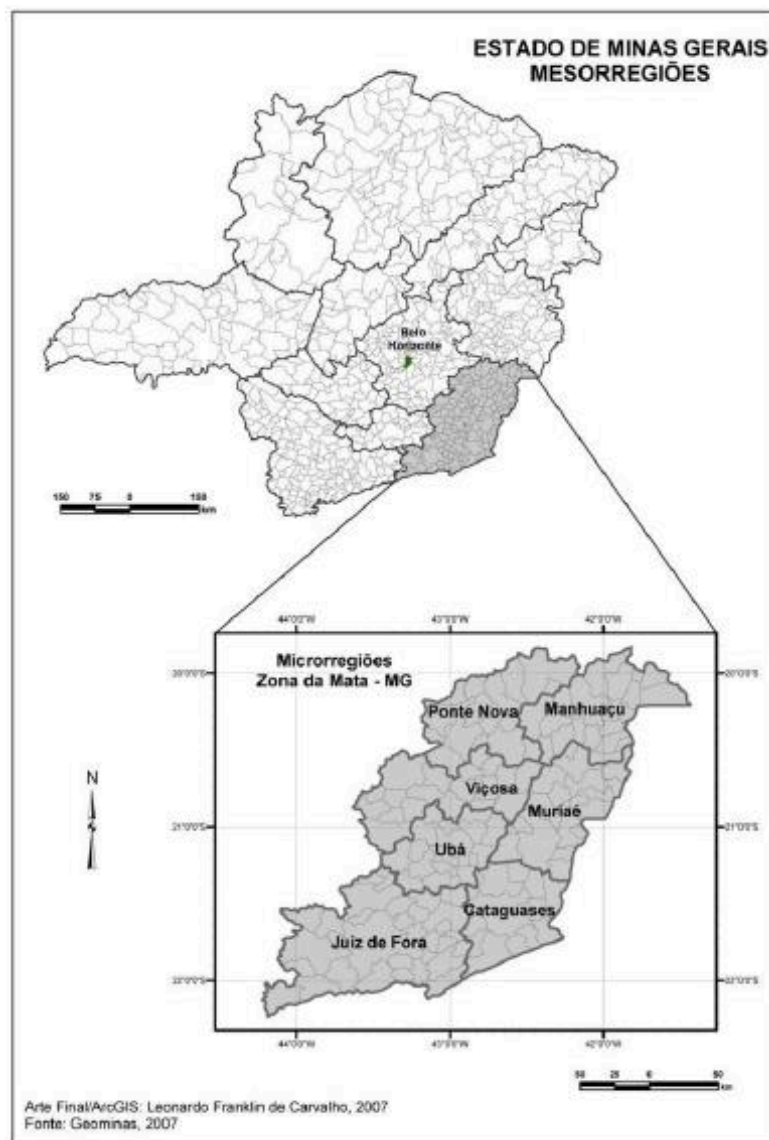
5.2.2.3 Caracterização do território de estudo

O estado de Minas Gerais é dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões: Campo das Vertentes; Central Mineira; Jequitinhonha; Metropolitana de Belo Horizonte; Noroeste de Minas; Norte de Minas; Oeste de Minas; Sul e Sudoeste de Minas; Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba; Vale do Mucuri; Vale do Rio Doce; Zona da Mata.

A mesorregião Zona da Mata abrange uma área de 35.726 km², cerca de 6% do Estado de Minas Gerais. Localiza-se a sudeste do Estado e é dividida em 7 microrregiões: Ponte Nova e Manhuaçu em sua porção setentrional; Viçosa, Ubá e Muriaé na região central; e Juiz de Fora e Cataguases ao sul, constituída por 142 municípios (FIGURA 17) (CASTRO, 2006). Além disso, possui uma população estimada de 2.175.254 habitantes e densidade demográfica de 60,0 hab./km². A taxa média de crescimento da população da região, estimada para a primeira década do século XXI, é de 0,7% ao ano (IBGE, 2010).

Este trabalho desenvolve-se sob uma perspectiva sequencial ao estudo original intitulado *“Vigilância em saúde: avaliação das práticas de prevenção das doenças e promoção da saúde na Zona da Mata Mineira”*, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob o número 1447272, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 457912/2014-6 (Chamada: MCTI/CNPQ/ Universal 14/2014) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), processo número CDS - APQ-01207-14 (modalidade: “Edital 17/2013 - PPP - Programa Primeiros Projetos). O estudo inicial, que foi do tipo avaliatório e exploratório, de abordagem quanti-qualitativa, teve como universo de pesquisa municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais (Manhuaçu, Cataguases, Muriaé, Ubá, Ponte Nova, Viçosa, Juiz de Fora), selecionados pela presença e atuação das vigilâncias epidemiológica, ambiental e sanitária. O objetivo do trabalho foi avaliar o grau de atuação da Vigilância em Saúde nos sete municípios descritos, por meio de um sistema de avaliação por pontuação da implantação das ações de vigilância locais, de acordo com a Tríade de Donabedian, estrutura – processo – resultado.

Figura 17 – Mapa de localização da Zona da Mata em relação às mesorregiões e às microrregiões do Estado de Minas Gerais.



Fonte: CASTRO, 2006

A partir deste cenário inicial e da consciência da grande extensão do objeto de trabalho da Vigilância em Saúde, optou-se pela manutenção do universo de pesquisa, focalizando, porém, as arboviroses dengue e zika no grupo gestantes. Também colaborou para esta seleção o fato de os trabalhos iniciais ocorrerem durante a tríplice epidemia de arboviroses, o que suscitava inúmeros questionamentos dos profissionais e da população em geral sobre os efeitos dessas infecções na saúde dos diferentes grupos populacionais.

Diante disso, o universo desta pesquisa foi composto por 6 municípios polo das microrregiões constituintes da mesorregião da Zona da Mata mineira: Cataguases, Juiz de Fora, Manhuaçu, Ponte Nova, Ubá, Viçosa.

5.2.2.4 Técnicas e instrumentos de coleta de dados

5.2.2.4.1 Prospecção de dados em sistemas de informação

Foram prospectados dados disponíveis nos sistemas de informações municipais a partir das fichas de investigação e notificação dos casos (dados de caracterização, epidemiológicos e clínicos), que alimentam o SINAN (SINAN-online e SINAN-net) (ANEXOS 3 e 4). Estes dados foram utilizados para a identificação dos casos notificados e convite à participação no estudo. Também foram utilizados para o levantamento de informações relacionadas às variáveis epidemiológicas, clínicas e sociodemográficas dos casos de dengue e zika ocorridos entre gestantes na microrregião da Zona da Mata Mineira. Como se tratava de dados não anonimizados, o acesso foi viabilizado pelos responsáveis pelos serviços de Vigilância em Saúde e Vigilância Epidemiológica local, após autorização dos gestores municipais.

5.2.2.4.2 Análise documental

A análise documental do Cartão de Acompanhamento Pré-Natal, Caderneta de Saúde da Criança e de resultados de exames foi utilizada para o levantamento de informações não constantes nos sistemas de informação, como histórico de saúde e nutricional durante a gestação.

5.2.2.4.3 Entrevistas individuais com as mulheres infectadas durante o período gestacional

A complementação dos dados levantados nos sistemas de informação e na análise documental foi efetuada por meio de instrumento específico, estruturado, respondido pelas mulheres incluídas no estudo (APÊNDICE 1). Por meio deste questionário foi possível levantar dados de caracterização socioeconômica, demográfica e do perfil ambiental local em termos de infraestrutura, além das demais informações sobre o histórico de saúde e nutrição durante a gestação. Os questionários foram aplicados pelo pesquisador, em entrevista única realizada no domicílio da participante, cuja duração média foi de 60 minutos. Durante o encontro os documentos como Cartão da Gestante, Caderneta de Saúde da Criança e resultados de exames foram fotografados para registro e confirmação posterior das informações. Para o convite à participação no estudo foram realizadas três tentativas de contato após confirmação do endereço atual de cada possível participante.

5.2.2.4.4 Dados antropométricos

Para avaliação do estado nutricional das gestantes foram seguidas as recomendações das Orientações para a Coleta e Análise de Dados Antropométricos em Serviços de Saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (BRASIL, 2011):

- a) IMC por semana gestacional (ATALAH *et al.*, 1997, p. 1429-1436).

Observação: foi considerado baixa estatura altura menor que 1,45m.

Para o cálculo da semana gestacional foi considerada a data da última menstruação relatada ou tempo gestacional estimado por ultrassonografia.

Na existência de adolescentes maiores de 15 anos (em geral, que engravidaram dois ou mais anos após a menarca), os achados seriam interpretados equivalentes à classificação de mulheres adultas. Os casos de gestantes com gestação inferior a dois anos após a menarca seriam avaliados caso a caso, pela possibilidade de classificação errônea como baixo peso.

- b) Ganho de peso recomendado durante a gestação, segundo o estado nutricional pré-gestacional (INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; WHO, 1995).

Quadro 7 – Ganho de peso recomendado durante a gestação, segundo o estado nutricional pré-gestacional (INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; WHO, 1995)

Estado Nutricional (IMC)	Recomendação de ganho de peso (kg) total no 1º trimestre	Recomendação de ganho de peso (kg) semanal médio no 2º e 3º trimestres	Recomendação de ganho de peso (kg) total na gestação
Baixo peso (BP)	2,3	0,5	12,5 – 18,0
Adequado (A)	1,6	0,4	11,5 – 16,0
Sobrepeso (S)	0,9	0,3	7,0 – 11,5
Obesidade (O)	-	0,3	7,0

Fonte: BRASIL, 2011

5.2.2.4.5 Prospecção de informações em base de dados

A base de dados do IBGE (2010) foi utilizada para o levantamento das informações do entorno das residências, ambiente doméstico e situação socioeconômica por ser este o último censo populacional realizado no Brasil. Os indicadores foram associados aos bairros de residência das gestantes por meio dos códigos dos setores censitários. De acordo com IBGE (2010), setor censitário é a unidade territorial de controle cadastral da coleta de dados para censo demográfico, constituída por áreas contíguas, respeitando-se os limites da divisão

político-administrativa dos quadros urbano e rural legal e de outras estruturas territoriais de interesse, além dos parâmetros de dimensão mais adequados à operação de coleta.

5.2.2.4.6 Georreferenciamento

Sendo definido como o processo de associação de dados a um mapa, o georreferenciamento foi utilizado para análise da difusão espacial dos casos notificados de dengue e zika entre gestantes nos municípios e anos delimitados pelo estudo. Partindo do total de 194 casos entre gestantes registrados no SINAN dos municípios estudados, foram considerados o endereço completo (rua, número, CEP, bairro), informado pela ficha de notificação. Os mesmos foram georreferenciados na malha cartográfica dos municípios utilizando a técnica de interseção entre os pontos, representando os domicílios das gestantes com os polígonos representantes dos bairros para estimar a relação caso/região. Do total inicial foi possível identificar o endereço do período de infecção de 190 gestantes, utilizados nas análises que envolveram setores censitários.

Optou-se pelo endereço constante na ficha de notificação em detrimento do endereço atual das entrevistadas para evitar a descaracterização das áreas com casos registrados de arboviroses. Tal procedimento foi adotado devido as inúmeras mudanças de residência das participantes nos últimos anos, inclusive para locais distantes daqueles do período da infecção.

O georreferenciamento utilizou a ferramenta “Geocode” do programa QGis Desktop 2.14.2, com posterior localização ajustada utilizando a ferramenta Google Street View, possibilitando que a localização fosse a mais exata possível. Todos os dados foram trabalhados no Sistema de Coordenadas Planas, Sistema Universal Transverso de Mercator (UTM), fuso 23S, datum SIRGAS 2000 e no programa QGis Desktop 2.14.2.

Para a caracterização do entorno dos setores censitários onde houve registro de caso de infecção por dengue ou zika entre gestantes foram utilizados dados secundários provenientes da base de dados georreferenciados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

5.2.2.5 Análise dos dados

5.2.2.5.1 Variáveis do estudo

5.2.2.5.1.1 Variável dependente

A variável dependente foi “setor com registro de gestante infectada por dengue ou zika”.

5.2.2.5.1.2 Variável independente

Como variáveis independentes foram utilizadas variáveis socioeconômicas, demográficas, de condições de moradia, individuais e ambientais

5.2.2.5.2 Técnicas de análise

A análise descritiva das variáveis foi realizada por meio de frequência relativa (%) e absoluta (N). Para verificar a associação entre infecção por arbovirose na gestação e os determinantes individuais, sociais e ambientais da transmissibilidade foi utilizada regressão logística. A força da associação entre a presença de Dengue em gestantes e variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos com 95% de confiança. O critério de relevância epidemiológica também foi considerado para inclusão das variáveis. Para inclusão no modelo múltiplo foram utilizadas as variáveis que apresentaram na análise bivariada um valor $p < 0,200$. Para avaliar a manutenção das variáveis no modelo ajustado utilizou-se o método de eliminação de Backward pelo teste de Wald. Permaneceram no modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,05$. A qualidade do ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Os dados foram analisados pelo programa STATA, versão 14.

5.2.3 Artigo original 3: Desfechos desfavoráveis após infecção por arboviroses durante a gestação: uso de aprendizagem de máquina para predição de resultados

5.2.3.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte retrospectiva, focalizado entre os anos de 2015 a 2017.

5.2.3.2 População do estudo

Participaram do estudo mulheres que foram infectadas pelos vírus DENV e ZIKV durante a gestação, residentes na mesorregião da Zona da Mata de Minas Gerais, nos municípios anteriormente citados e cujos casos foram notificados e confirmados (segundo os critérios do MS: BRASIL, 2017a) pelos serviços de vigilância em saúde local.

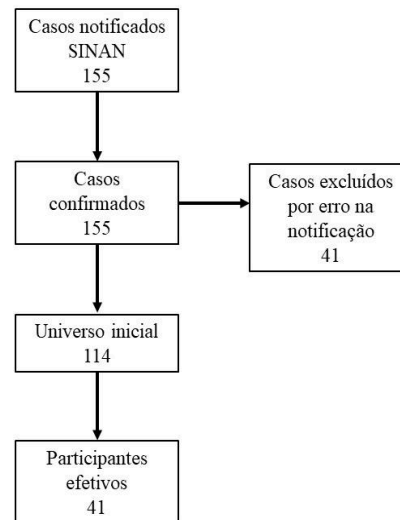
A seleção do período de estudo considerou o início da tríplice epidemia de dengue, zika e chikungunya até a redução do número de casos a padrões esperados em anos não epidêmicos. Dada a raridade do fenômeno analisado (desfechos desfavoráveis pós infecção pelas arboviroses dengue e zika), buscou-se incluir a totalidade ou o maior número de mulheres infectadas com casos notificados e confirmados.

Optou-se pela exclusão dos casos de chikungunya pelo fato desta infecção, no período gestacional, não se relacionar aos principais desfechos associados às outras duas arboviroses em estudo (como efeitos teratogênicos, aborto, etc), conquanto possa causar formas graves da doença no período neonatal (BRASIL, 2017c).

Os critérios de inclusão foram: infecção por dengue ou zika notificada e ocorrida em qualquer período gestacional; confirmação da arbovirose por meio de critério laboratorial (PCR, NS1, IgM ou IgG); ser residente e possuir fonte provável de infecção em um dos municípios polo de saúde parceiros do estudo; ter sido gestante no período delimitado, independente da idade. Residir em área urbana. Foram excluídos os casos que não cumpriram um dos requisitos para inclusão.

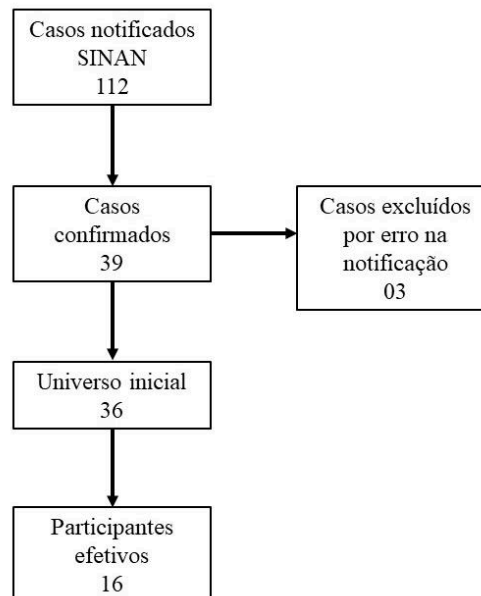
Considerou-se a população de referência nos anos de 2015, 2016 e 2017 nos seis municípios, totalizando 41 mulheres infectadas pelo DENV (FIGURA 18) durante o período gestacional e 16 infectadas pelo ZIKV na mesma condição (FIGURA 19).

Figura 18 – Seleção das participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue em gestantes, por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017



Fonte: Coordenações dos Serviços de Vigilância /Coordenação da Vigilância Epidemiológica dos municípios participantes. Secretaria Estadual de Saúde, MG. Elaboração própria.

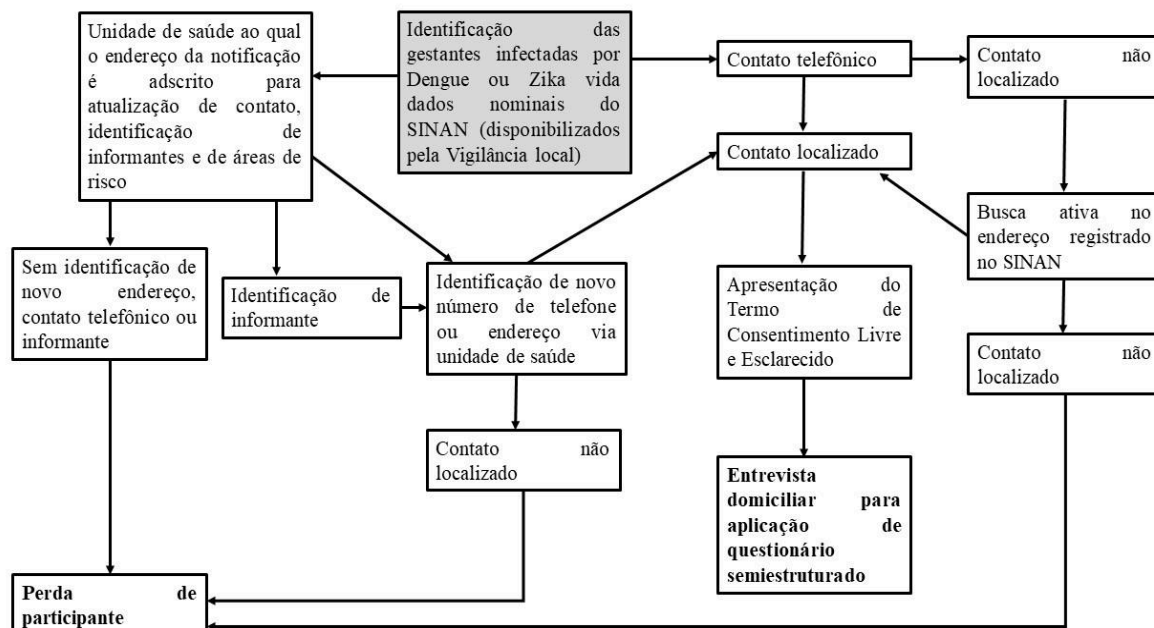
Figura 19 – Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017



Fonte: Coordenações dos Serviços de Vigilância /Coordenação da Vigilância Epidemiológica dos municípios participantes. Secretaria Estadual de Saúde, MG. Elaboração própria. Elaboração própria.

A inclusão de participantes no estudo seguiu o protocolo estabelecido pela equipe de pesquisa (FIGURA 20).

Figura 20 – Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo.



Fonte: Elaboração própria.

Todas as perdas decorreram da mudança de endereço e/ou do contato telefônico, impossibilitando o contato para o convite à participação no estudo. Não houve perdas decorrentes de recusas à participação.

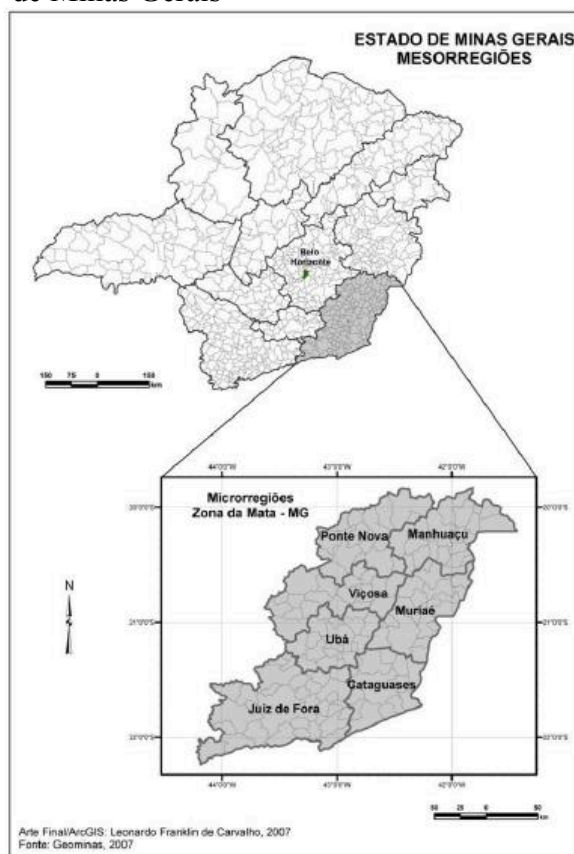
5.2.3.3 Caracterização do estudo

O estado de Minas Gerais é dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões: Campo das Vertentes; Central Mineira; Jequitinhonha; Metropolitana de Belo Horizonte; Noroeste de Minas; Norte de Minas; Oeste de Minas; Sul e Sudoeste de Minas; Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba; Vale do Mucuri; Vale do Rio Doce; Zona da Mata.

A mesorregião Zona da Mata abrange uma área de 35.726 km², cerca de 6% do Estado de Minas Gerais. Localiza-se a sudeste do Estado e é dividida em 7 microrregiões: Ponte Nova e Manhuaçu em sua porção setentrional; Viçosa, Ubá e Muriaé na região central; e Juiz de Fora e Cataguases ao sul, constituída por 142 municípios (FIGURA 21) (CASTRO, 2006). Além disso, possui uma população estimada de 2.175.254 habitantes e densidade demográfica de 60,0 hab./km². A taxa média de crescimento da população da região, estimada para a primeira década do século XXI, é de 0,7% ao ano (IBGE, 2010).

Este trabalho desenvolve-se sob uma perspectiva sequencial ao estudo original intitulado “*Vigilância em saúde: avaliação das práticas de prevenção das doenças e promoção da saúde na Zona da Mata Mineira*”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob o número 1447272, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 457912/2014-6 (Chamada: MCTI/CNPQ/ Universal 14/2014) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), processo número CDS - APQ-01207-14 (modalidade: “Edital 17/2013 - PPP - Programa Primeiros Projetos). O estudo inicial, que foi do tipo avaliatório e exploratório, de abordagem quanti-qualitativa, teve como universo de pesquisa municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais (Manhuaçu, Cataguases, Muriaé, Ubá, Ponte Nova, Viçosa, Juiz de Fora), selecionados pela presença e atuação das vigilâncias epidemiológica, ambiental e sanitária. O objetivo do trabalho foi avaliar o grau de atuação da Vigilância em Saúde nos sete municípios descritos, por meio de um sistema de avaliação por pontuação da implantação das ações de vigilância locais, de acordo com a Tríade de Donabedian, estrutura – processo – resultado.

Figura 21 – Mapa de localização da Zona da Mata em relação às mesorregiões e às microrregiões do Estado de Minas Gerais



Fonte: CASTRO, 2006

A partir deste cenário inicial e da consciência da grande extensão do objeto de trabalho da Vigilância em Saúde, optou-se pela manutenção do universo de pesquisa, focalizando, porém, as arboviroses dengue e zika no grupo gestantes. Também colaborou para esta seleção o fato de os trabalhos iniciais ocorrerem durante a tríplice epidemia de arboviroses, o que suscitava inúmeros questionamentos dos profissionais e da população em geral sobre os efeitos dessas infecções na saúde dos diferentes grupos populacionais.

Diante disso, o universo desta pesquisa foi composto por 6 municípios polo das microrregiões constituintes da mesorregião da Zona da Mata mineira: Cataguases, Juiz de Fora, Manhuaçu, Ponte Nova, Ubá, Viçosa.

5.2.3.4 Técnicas e instrumentos de coleta de dados

5.2.3.4.1 Prospecção de dados em sistemas de informação

Foram prospectados dados disponíveis nos sistemas de informações municipais a partir das fichas de investigação e notificação dos casos (dados de caracterização, epidemiológicos e clínicos), que alimentam o SINAN (SINAN-online e SINAN-net) (ANEXOS 3 e 4). Estes dados foram utilizados para a identificação dos casos notificados e convite à participação no estudo. Também foram utilizados para o levantamento de informações relacionadas às variáveis epidemiológicas, clínicas e sociodemográficas dos casos de dengue e zika ocorridos entre gestantes na microrregião da Zona da Mata Mineira. Como se tratava de dados não anonimizados, o acesso foi viabilizado pelos responsáveis pelos serviços de Vigilância em Saúde e Vigilância Epidemiológica local, após autorização dos gestores municipais.

5.2.3.4.2 Análise documental

A análise documental do Cartão de Acompanhamento Pré-Natal, Caderneta de Saúde da Criança e de resultados de exames foi utilizada para o levantamento de informações não constantes nos sistemas de informação, como histórico de saúde e nutricional durante a gestação.

5.2.3.4.3 Entrevistas individuais com as mulheres infectadas durante o período gestacional

A complementação dos dados levantados nos sistemas de informação e na análise documental foi efetuada por meio de instrumento específico, estruturado, respondido pelas mulheres incluídas no estudo (APÊNDICE 1). Por meio deste questionário foi possível levantar dados de caracterização socioeconômica, demográfica e do perfil ambiental local em termos de infraestrutura, além das demais informações sobre o histórico de saúde e nutrição durante a gestação. Os questionários foram aplicados pelo pesquisador, em entrevista única realizada no domicílio da participante, cuja duração média foi de 60 minutos. Durante o encontro os documentos como Cartão da Gestante, Caderneta de Saúde da Criança e resultados de exames foram fotografados para registro e confirmação posterior das informações. Para o convite à participação no estudo foram realizadas três tentativas de contato após confirmação do endereço atual de cada possível participante.

5.2.3.4.4 Dados antropométricos, clínicos e bioquímicos

5.2.3.4.4.1 Dados antropométricos

Para avaliação do estado nutricional das gestantes foram seguidas as recomendações das Orientações para a Coleta e Análise de Dados Antropométricos em Serviços de Saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (BRASIL, 2011):

- c) IMC por semana gestacional (ATALAH *et al.*, 1997, p. 1429-1436).

Observação: foi considerado baixa estatura altura menor que 1,45m.

Para o cálculo da semana gestacional foi considerada a data da última menstruação relatada ou tempo gestacional estimado por ultrassonografia.

Na existência de adolescentes maiores de 15 anos (em geral, que engravidaram dois ou mais anos após a menarca), os achados seriam interpretados equivalentes à classificação de mulheres adultas. Os casos de gestantes com gestação inferior a dois anos após a menarca seriam avaliados caso a caso, pela possibilidade de classificação errônea como baixo peso.

- d) Ganho de peso recomendado durante a gestação, segundo o estado nutricional pré-gestacional (INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; WHO, 1995), conforme Quadro 7.

5.2.3.4.2 Dados clínicos

- a) Foi considerada hipertensão arterial sistêmica na gestação a observação de níveis tensionais absolutos iguais ou maiores a 140mmHg de pressão sistólica e iguais ou maiores do que 90mmHg de pressão diastólica (BRASIL, 2012).
- b) Foi considerada pré-eclâmpsia a observação de níveis tensionais absolutos iguais ou maiores a 140mmHg de pressão sistólica e iguais ou maiores do que 90mmHg de pressão diastólica e proteinúria (> 300 mg/24h) após a 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas (BRASIL, 2012).

5.2.3.4.3 Dados bioquímicos

- a) Foi considerada anemia leve valores de hemoglobina (Hb) entre 9g/dl e 11g/dl; anemia moderada entre 7g/dl e 9g/dl; anemia grave, hemoglobina < 7 g/dl (BRASIL, 2011).
- b) Foi considerada diabetes gestacional valores superiores a 110mg/dl para glicemia em jejum e > 140 mg/dl para teste de tolerância a glicose oral (TTGO 2h) (BRASIL, 2012). Valores de glicemia em jejum entre < 85 a 90mg/dl foram considerados adequados (BRASIL, 2012).
- c) Foi considerada plaquetopenia valores $< 100.000/mm^3$ (BRASIL, 2012).

5.2.3.5 Análise dos dados

5.2.3.5.1 Variáveis do estudo

5.2.3.5.1.1 Variável dependente

A variável dependente foi “presença de desfecho desfavorável à saúde materna ou infantil decorrente da infecção materna por dengue ou zika durante a gestação”.

A descrição de desfecho desfavorável considerada neste trabalho é descrita no QUADRO 8.

Quadro 8 – Desfechos desfavoráveis decorrentes da infecção pelas arboviroses dengue ou zika durante o período gestacional

ARBOVIROSE	DESFECHO DESFAVORÁVEL	DESCRIÇÃO	REFERÊNCIA
Dengue	Hemorragia obstétrica	Descrição de sangramento leve, moderado ou intenso, com ou sem cólicas.	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Dengue	Hemorragia pós-parto	Qualquer perda de sangue pelo trato genital capaz de causar instabilidade hemodinâmica	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Dengue	Anemia	- Hemoglobina menor que 11 g/dL. - Microcitose (volume corpuscular médio, VCM < 89,6 fL). - Hipocromia (hemoglobina corpuscular média, HCM < 27,2 pg). - Ferro sérico abaixo de 60 mg/mL. - Saturação de transferrina abaixo de 20%. - Ferritina abaixo de 12 mg/dL.	WHO, 2001. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers.
Dengue	Hipertensão arterial	Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Presença de HA após a 20a semana de gestação, sem proteinúria, em gestante sem história de hipertensão arterial	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco
Dengue	Pré-eclampsia	Aumento dos valores da pressão arterial após a 20a (≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) semana de gestação, associado à proteinúria (proteinúria de 24 horas superior a 300mg.	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco
Dengue	Aborto	Expulsão ou extração de um embrião ou feto pesando menos de 500g (aproximadamente 20-22 semanas de gestação), independentemente ou não da presença de sinais vitais.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
Dengue	Prematuridade	Parto com menos de 37 semanas completas de gestação	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco
Dengue	Trombocitopenia	Plaquetopenia grave < 100.000 plaquetas/mm ³	Ministério da Saúde, 2013. Atenção ao pré-natal de baixo risco.
Dengue	Restrição do crescimento intrauterino	Peso fetal abaixo do percentil 5 para a idade gestacional	Moreira-Neto <i>et al</i> , 2011. Etiologia da restrição do crescimento intrauterino. Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1:S21-S30, 2011
Dengue	Baixo peso ao nascer	Peso de nascimento inferior a 2500g	OMS, 1977. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths.

Dengue	Pequeno para idade gestacional	Peso fetal abaixo do percentil 10 para a idade gestacional	Battaglia, F. & Lubchenco, L. A., 1971. Practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J. Pediat., 71:159-63. Battaglia, F. & Lubchenco, L. A., 1971. Practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J. Pediat., 71:159-63.
Dengue	Prematuridade	Parto com menos de 37 semanas completas de gestação	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco.
Dengue	Óbito fetal	Morte do produto da concepção, ocorrida antes da sua completa expulsão ou extração do organismo materno, independentemente do tempo de gestação.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
Zika	Hemorragia obstétrica	Descrição de sangramento leve, moderado ou intenso, com ou sem cólicas.	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Zika	Hemorragia pós-parto	Qualquer perda de sangue pelo trato genital capaz de causar instabilidade hemodinâmica	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Zika	Aborto	Expulsão ou extração de um embrião ou feto pesando menos de 500g (aproximadamente 20-22 semanas de gestação), independentemente ou não da presença de sinais vitais.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
Zika	Prematuridade	Parto com menos de 37 semanas completas de gestação	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco
Zika	Microcefalia e outras anomalias cerebrais	- Perímetro cefálico de nascimento abaixo de -2 desvios-padrão da média para a idade e sexo. - Diagnóstico por neuroimagem de calcificação, padrão girial simplificado, assimetria ou alteração estrutural ventricular, excesso de líquido ventricular (dilatação), excesso de líquido extra-axial, alteração do corpo caloso, alteração do cerebelo, alteração de substância branca, hidrocefalia.	Feitosa <i>et al</i> , 2016. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Boletim Científico de Pediatria, v. 5, n. 3.
Zika	Alterações oftalmológicas	Alterações de fundo de olho (fundoscopia ou, idealmente, mapeamento de retina, com palidez ou atrofia do nervo óptico, alterações pigmentares da retina, dentre outros).	Feitosa <i>et al</i> , 2016. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Boletim Científico de Pediatria, v. 5, n. 3.
Zika	Alterações auditivas	Perda de audição, detectada por meio de triagem auditiva a partir dos métodos: - Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA): registros da energia sonora gerada pelas células da cóclea, em	Brasil. Ministério da Saúde, 2012. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva

		resposta a sons emitidos no conduto auditivo externo do RN. A resposta desaparece quando existe qualquer anormalidade funcional no ouvido interno - BERA – Potencial Auditivo do Tronco Encefálico: registro das ondas eletrofisiológicas geradas em resposta a um som apresentado e captado por eletrodos colocados na cabeça do RN e avalia a integridade neural das vias auditivas até o tronco cerebral.	
Zika	Restrição do crescimento intrauterino	Peso fetal abaixo do percentil 5 para a idade gestacional	Moreira-Neto <i>et al</i> , 2011. Etiologia da restrição do crescimento intrauterino. Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1:S21-S30.
Zika	Baixo peso ao nascer	Peso de nascimento inferior a 2500g	OMS, 1977. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths.
Zika	Óbito fetal	Morte do produto da concepção, ocorrida antes da sua completa expulsão ou extração do organismo materno, independentemente do tempo de gestação.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Fonte: Elaboração própria.

5.2.3.5.1.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes, selecionadas por meio de revisão de literatura foram apresentadas em unidades/categorias, incluindo variáveis socioeconômicas, demográficas, condições de moradia, individuais e ambientais (QUADRO 9).

Quadro 9 – Descrição das variáveis independentes

NOME DA VARIÁVEL	TIPO	FONTE
Variáveis socioeconômicas e demográficas		
Data de nascimento (para cálculo das faixas etárias)	Data	SINAN, questionário estruturado
Cor/raça	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Escolaridade/anos de estudo	Qualitativa ordinal	SINAN*, questionário estruturado
Situação conjugal	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Jornada de trabalho	Quantitativa contínua	Questionário estruturado
Renda familiar mensal	Quantitativa discreta/qualitativa ordinal	Questionário estruturado
Número de residentes no domicílio	Quantitativa discreta	Questionário estruturado
Plano de saúde	Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado
Número de filhos	Quantitativa discreta	Questionário estruturado
Variáveis condições de moradia e ambiental		
Local de residência	Qualitativa nominal dicotômica	SINAN*, questionário estruturado
Número de cômodos total do domicílio	Quantitativa discreta	Questionário estruturado
Situação do imóvel	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Tipo de acesso ao domicílio	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Paredes	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Piso	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Cobertura	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Abastecimento de água	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Tratamento da água para consumo	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Destino dos dejetos	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Destino do lixo doméstico	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Iluminação pública	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Variáveis arbovirose na gestação		
Tipo de infecção	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Trimestre gestacional	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado

Sinais clínicos na gestação	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Forma de diagnóstico	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Diagnóstico de dengue	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Diagnóstico de zika	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Conclusão da investigação do caso	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Sinais clínicos para “dengue com sinal de alarme”	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Sinais clínicos para “dengue grave”	Qualitativa nominal politômica	SINAN*, questionário estruturado
Exames laboratoriais e de imagem para arboviroses	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado
Resultados laboratoriais e de imagem para arboviroses	Quantitativa contínua	Questionário estruturado
Variáveis sobre gestação e arbovirose		
Gestação planejada	Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Data da última menstruação	Data	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Data provável do parto	Data	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Data do parto	Data	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Local de realização do pré-natal	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Número de consultas pré-natal	Quantitativa discreta	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Tipo de gestação	Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Tipo de parto	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Vacinação na gestação	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Intercorrência durante a gestação	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Outras situações durante a gestação	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Suplementação	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
ABO-RH	Qualitativa nominal politômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Glicemia de jejum	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Tolerância à glicose	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Sífilis	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Toxoplasmose	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
VDRL	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
HIV	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Hepatite B e C	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante

HBsAg	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Urina EAS	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante, exames na gestação
Urocultura	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante, exames na gestação
Coombs indireto	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Hemoglobina	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante, exames na gestação
Hematócrito	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante, exames na gestação
Parasitológico de fezes	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante, exames na gestação
Variáveis evolução da gestação		
Peso pré-gestacional	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Altura	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Peso (por idade gestacional)	Data/Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
IMC (por idade gestacional)	Data/Quantitativa contínua	Cartão da Gestante
Ganho de peso mensal	Data/Quantitativa contínua	Cartão da Gestante
Pressão arterial	Data/Quantitativa discreta	Cartão da Gestante
Mudanças no hábito alimentar	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado
Variáveis antecedentes de saúde		
Familiar	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Pessoal	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Obstétricos	Data/ Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Cartão da Gestante
Variáveis saúde do nascido vivo		
Sexo	Qualitativa nominal dicotômica	Questionário estruturado, Caderneta de Saúde da Criança, SINASC
Data de nascimento	Data	Questionário estruturado, Caderneta de Saúde da Criança, SINASC
Peso ao nascer	Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Caderneta de Saúde da Criança, SINASC
Cumprimento ao nascer	Quantitativa contínua	Questionário estruturado, Caderneta de Saúde da Criança, SINASC
Confirmação de alteração congênita	Qualitativa nominal politômica	Caderneta de Saúde da Criança, exames de imagem
Período de detecção da alteração congênita	Qualitativa nominal politômica	Caderneta de Saúde da Criança, exames adicionais
Variáveis desfecho desfavorável		

Dengue	Qualitativa nominal politômica	SINAN, questionário estruturado
Zika	Qualitativa nominal politômica	SINAN, questionário estruturado
Chikungunya	Qualitativa nominal politômica	SINAN, questionário estruturado

Fonte: Elaboração própria.

5.2.3.5.2 Técnicas de análise

5.2.3.5.2.1 Pré-processamento e preparação do conjunto de dados

O conjunto de dados inicialmente obtido no final da coleta incluiu registros (instâncias) de 57 voluntárias com 95 variáveis (atributos ou recursos), sendo que das 57 voluntárias, 39 desenvolveram algum desfecho desfavorável (31 infectadas por dengue) e 18 não desenvolveram (10 infectadas por dengue). Durante a primeira análise realizada pela equipe de pesquisadores foram removidas manualmente 61 variáveis, com base no critério de redundância ou melhor representação dos dados. A remoção visou reduzir a complexidade do conjunto de dados e maximizar o tempo de construção dos modelos de AM, o que pode produzir melhores resultados (KOHAVI; JOHN, 1997; CERQUEIRA *et al.*, 2014).

Desta forma, a dimensionalidade do conjunto de dados inicial foi reduzida para 34 atributos (além do atributo binário classe referente a presença de desfechos adversos), sendo sete do tipo numérico (inteiro ou real) e 27 do tipo nominal, que foram posteriormente convertidos para ordinais ou binários (QUADRO 10). Além disso, os valores faltantes ou não informados foram substituídos (imputados) por um valor categórico ordinal que representasse essa ausência. Este procedimento objetivou evitar a remoção de instâncias e consequentemente a redução do conjunto de dados, uma vez que este era composto por uma quantidade baixa de instâncias, reduções sucessivas poderiam comprometer a qualidade dos resultados.

Quadro 10 – Nome, descrição e origem dos atributos estudados no Artigo Original 3

Nomenclatura do atributo	Descrição do atributo	Fonte
FXET2	Idade materna: 1. <=20 anos, 2. 21 a 30 anos, 3. 31 a 40 anos, 4. 40 a 50 anos.	Questionário semiestruturado/SINAN
COR	Cor: 1. Branca, 2. Parda, 3. Negra	Questionário semiestruturado/SINAN
ESC2	Escolaridade: 1. Ensino Fundamental I (até 9 anos de estudo), 2. Ensino médio incompleto (10 a 11 anos de estudo), 3. Ensino médio completo (12 anos de estudo), 4. Ensino Superior Incompleto (13 a 15 anos de estudo), 5. Ensino superior (mais de 16 anos de estudo)	Questionário semiestruturado/SINAN

ESTCIV	Estado civil: 1. Casada ou com companheiro, 2. Sem companheiro	Questionário semiestruturado/SINAN
RENDACAP2	Renda per capita: 1. $\geq 0,5$ SM, 2. $>0,5$ e ≤ 1 SM, 3. >1 SM e $\leq 1,5$ SM, 4. $>1,5$ SM	Questionário semiestruturado/SINAN
PLANO	Seguro saúde: 1. Não, 2. Sim, 3. Outro	Questionário semiestruturado
NUMCOM	Número de cômodos total do domicílio	Questionário semiestruturado
SITIMV	Situação do imóvel: 1. Próprio (Quitado), 2. Próprio, (Em quitação), 3. Alugado, 4. Cedido, 5. Invadido, 6. Arrendado, 7. Situação de rua	Questionário semiestruturado
PPG	Peso pré-gestacional (Kg)	Questionário semiestruturado
IMCPG	IMC gestacional segundo PPG: 1. Baixo Peso, 2. Eutrofia, 3. Sobrepeso, 4. Obesidade	Questionário semiestruturado
GPTOTAL	Ganho de peso total na gestação recomendado a partir do PPG: 1. Abaixo do ideal, 2. Ideal, 3. Acima do ideal	Questionário semiestruturado
ARBOV	Arbovirose: 1. Dengue, 2. Zika	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN1	Sinal clínico febre: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN2	Sinal clínico mialgia: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN3	Sinal clínico cefaleia: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN4	Sinal clínico exantema: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN5	Sinal clínico vômito: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN14	Sinal clínico dor retroorbital: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN15	Sinal clínico diarreia: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLIN16	Sinal clínico prurido: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado/SINAN
TRIGEST	Trimestre gestacional de ocorrência da infecção: 1. 1º trimestre, 2. 2º trimestre, 3. 3º trimestre	Questionário semiestruturado/SINAN
HOSP	Hospitalização: 1. Sim, 2. Não	SINAN
CRICON	Critério de confirmação da arbovirose: 1. Laboratorial, 2. Clínico-epidemiológico, 3. Em investigação, 4. Não informado	SINAN
TORCH	Exame positivo para Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes	Questionário semiestruturado
DIABETES	Glicemia gestacional desejável inferior a 85,0 mg/dl: 1. Níveis normais, 2. Alterado	Questionário semiestruturado
ANEMIA	Hemoglobina: 1. > 11 g/dl: normal, 2. Anemia leve a moderada: < 11 g/dl; hemoglobina > 8 g/dl, 3. Anemia grave: < 8 g/dl	Questionário semiestruturado
HAS	Níveis pressóricos - pressão sistólica ≥ 140 mmHg; pressão diastólica ≥ 90 mmHg: 0. Não, 1. Sim.	Questionário semiestruturado
PLAQUETOPENIA	Plaquetas < 100.000 unidades: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado
NUMCON	Número mínimo de consultas pré-natal (ideal mínimo de 6): 1. Abaixo do ideal, 2. Ideal	Questionário semiestruturado
SUPLEM1	Suplementação de ferro: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado
SUPLEM2	Suplementação de ácido fólico: 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado
SUPLEMOUT	Outra suplementação (polivitamínicos, Vitamina A, Vitamina C, Vitamina D): 1. Sim, 2. Não	Questionário semiestruturado
PN	Peso ao nascer do nascituro da mulher infectada durante a gestação (Kg)	Questionário semiestruturado
NALTCONG	Número de desfechos adversos apresentados pelas participantes ou conceptos durante a gestação ou	Questionário semiestruturado

	no momento do parto: 1. Nenhum, 2.1 sinal clínico, 3. 2 sinais clínicos, 4.3 ou mais sinais clínicos	
--	--	--

Fonte: Elaboração própria.

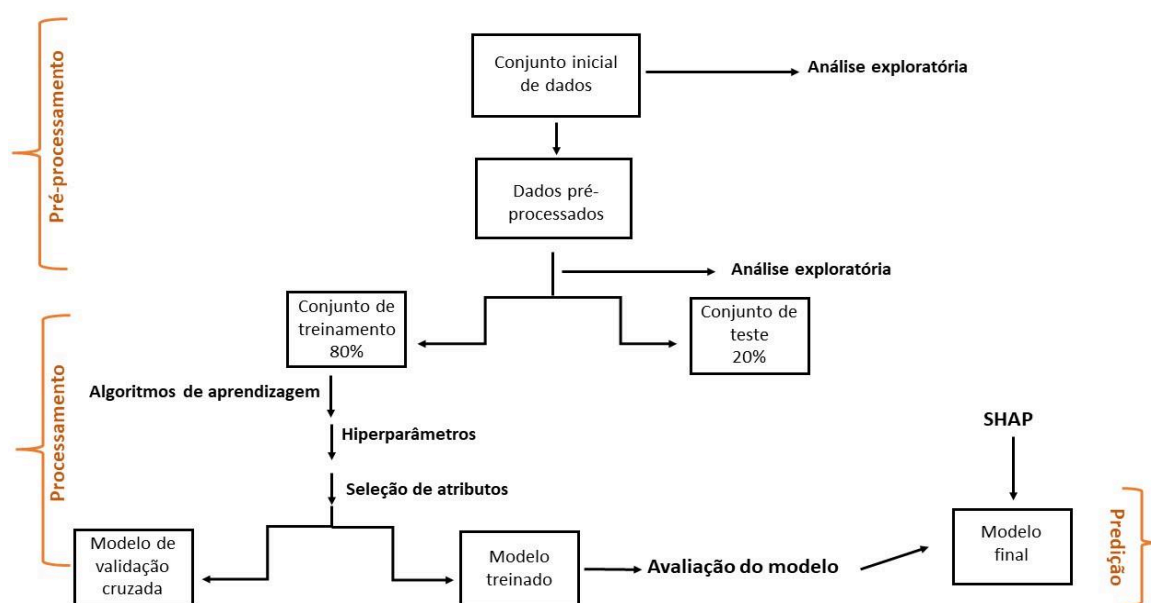
Em seguida, realizou-se uma nova filtragem dos atributos usando o método de seleção do tipo Wrapper, método computacional que usa um algoritmo de classificação para avaliar a qualidade dos possíveis subconjuntos de atributos presentes no conjunto de dados (KOHAVI; JOHN, 1997). Esta abordagem foi utilizada juntamente com uma estratégia de busca exaustiva para explorar sistematicamente todas as possibilidades de subconjuntos ($2^{34} - 1$). Embora esse método tenha um alto custo computacional (2^n , sendo n = a quantidade de atributos), esse custo não foi uma limitação nesta pesquisa, uma vez que os 34 atributos das 57 instâncias contidas no subconjunto filtrado inicialmente representam um valor que pode ser processado em tempo hábil. Como resultado, foi retornado o subconjunto que alcançou o melhor desempenho, composto por sete atributos, além do atributo classe: anos de estudo; peso pré-gestacional; sinais clínicos de mialgia, exantema, vômito, diarreia e o número de alterações congênitas.

Por fim, ainda durante a etapa de pré-processamento dos dados, foi necessário realizar a padronização da escala dos valores dos atributos. Este procedimento é fundamental para evitar problemas de escala para algoritmos que realizam cálculos de distância entre as instâncias (por exemplo, k-Nearest Neighbor), isto é, não atribuir um peso mais significativo em valores de atributos mais elevados inicialmente e também melhorar o tempo de execução e de convergência dos algoritmos (PEDREGOSA *et al*, 2011). Logo, optou-se em utilizar a técnica de padronização baseado nos valores mínimo e máximo e assim, os valores dos atributos foram normalizados para a escala de intervalo [0, 1].

5.2.3.5.2.2 Construção dos modelos preditivos

Após o pré-processamento e preparação do conjunto de dados, métodos de AM foram aplicados sobre os dados para a criação de modelos computacionais destinados à tarefa de classificação (FIGURA 22).

Figura 22 – Etapas de desenvolvimento do modelo preditivo



Fonte: Elaboração própria.

Neste trabalho, por haver conhecimento prévio da classe de interesse (ocorrência dos desfechos desfavoráveis maternos ou infantis) e o objetivo de encontrar e compreender as correlações entre as classes e os atributos (nutricionais, socioeconômicos, obstétricos), decidiu-se seguir com os métodos de AM supervisionada, mais especificamente, a aplicação de algoritmos de classificação.

Aos algoritmos de classificação é fornecido o conjunto de treinamento e o objetivo é encontrar uma relação robusta entre atributos e classe. Esta relação é o que se chama de modelo preditivo. Assim, a saída deste tipo de algoritmo é esta relação, ou seja, o modelo, cujo objetivo é ser usado futuramente para instâncias para as quais não se conhece o desfecho, mas conhece-se os valores de seus atributos. Portanto, pode-se fornecer o vetor de atributos desta instância para o modelo e o mesmo, de acordo com as relações aprendidas anteriormente, irá prever a classe.

Para avaliar o modelo gerado, pode-se utilizar um conjunto de teste/validação. Na ausência do mesmo, uma opção, frequentemente utilizada, é particionar os dados rotulados em partes para treinar em determinadas partes e aplicar o modelo gerado em outra para avaliá-lo. Quando se realiza a partição em duas partes, t e v , t para treinamento e v para validação, a isto se dá o nome de holdout. Quando a partição é em n partes, treinando-se em $n-1$ e validando-se na parte que ficou de fora do treinamento e repetindo este processo para todas as partições, a isto se dá o nome de validação cruzada n -partes. As estatísticas finais que valoram o modelo é a média das estatísticas de cada treinamento para cada partição de validação.

Na literatura existem muitos algoritmos, tanto tradicionais quanto modernos, que permitem a realização da modelagem preditiva, contudo, a seleção dos mesmos deve ser baseada em alguns

critérios como precisão, robustez, escalabilidade, velocidade, explicabilidade e compreensibilidade dos resultados do modelo (TOHKA; VAN GILS, 2021). Neste trabalho foram testados os algoritmos de classificação Logistic Regression (LR), Naïve Bayes (NB), *k*-Nearest Neighbor (*k*NN), Decision Tree (DT), Random Forest (RF), XGBoost (XGB), Support Vector Machine (SVM) e Multilayer Perceptron (MLP). Estes algoritmos foram selecionados por: i) atualmente, todos serem amplamente utilizados no setor de saúde para resolução de diferentes problemas; ii) serem implementados com abordagens distintas (por exemplo, são baseados no teorema de Bayes, em funções, estruturas de árvores, boosting, etc), possibilitando verificar qual modelo se adapta melhor ao conjunto de dados (TOHKA; VAN GILS, 2021) (QUADRO 11).

Quadro 11 – Descrição simplificada dos algoritmos de classificação utilizados

Algoritmo de classificação	Descrição
Logistic Regression (LR)	Algoritmo usado para problemas de classificação binária, que analisa diferentes aspectos de cada observação para determinar a probabilidade de cada observação pertencer a uma das classes de resposta de interesse. Para tanto, a probabilidade estimada de determinado evento deve estar limitada ao intervalo [0,1] e apresentar relação direta com os preditores mensurados para cada observação do conjunto de dados (KUHN; JOHNSON, 2013).
Naïve Bayes (NB)	Algoritmo de classificação, baseado no Teorema de Baye, que fornece abordagem simples e rápida. Pode ser utilizado em conjunto de dados pequenos, heterogêneos e também com valores ausentes devido ao tratamento independente de cada variável preditora para construção do modelo. Para estimar a probabilidade do vetor de atributos condicionados à classe, assume-se que os atributos são independentes, o que simplifica o cálculo. Desde que não haja dependência, o algoritmo resulta em um modelo preciso com tempo de aprendizado bem menor em comparação com vários outros algoritmos (FERNANDES <i>et al</i> , 2017; OLIVEIRA <i>et al</i> , 2017).
<i>k</i> -Nearest Neighbor (<i>k</i> NN)	Algoritmo baseado em instância no qual um novo caso é classificado com base na classe conhecida do vizinho mais próximo, ou seja, aqueles que têm características semelhantes às suas, por meio de uma votação majoritária. (OLIVEIRA <i>et al</i> , 2017).
Decision Tree (DT)	Algoritmo que seleciona um modelo específico através de decisões sequenciais, que correspondem à estrutura de uma árvore, no qual a cada nó ocorre a divisão de novos ramos que por sua vez geram novos nós e ramos sequencialmente. Por meio de regras simples de decisão, o algoritmo divide sucessivamente uma coleção de registros em conjuntos menores, sendo que a cada divisão realizada, os dados são separados de acordo com características em comum até chegar a pontos indivisíveis, que representam as classes. O objetivo do algoritmo é criar um modelo que preveja o valor de uma variável alvo com base em várias variáveis independentes ou preditoras (RAMEZANKHANI <i>et al</i> , 2014).

XGBoost (XGB)	O algoritmo de aprendizado classifica uma instância analisando seus k-vizinhos mais próximos, sendo a classe atribuída de acordo com a classe majoritária dos vizinhos selecionados. Nesse cálculo, os votos costumam ter pesos diferentes de acordo com a distância do vizinho, ou seja, quanto mais próximo o vizinho, maior o peso que sua classe terá na definição da classe da instância em análise (FERNANDES <i>et al</i> , 2017; SANTOS <i>et al</i> , 2019).
Support Vector Machine (SVM)	Algoritmo que pode ser usado para classificação ou regressão. Utiliza um subconjunto de pontos de treinamento de um <i>dataset</i> na função de decisão (chamados de vetores de suporte). A abordagem estabelece um hiperplano (limites de decisão que ajudam a classificar os pontos de um conjunto de dados), onde os dados são plotados como pontos no espaço n-dimensional (sendo n o número de recursos), com o valor de cada recurso sendo o valor de uma determinada coordenada. O estabelecimento de um hiperplano de margem máxima como limite de decisão acontece para evitar overfitting. Dessa forma, os vetores de suporte são as coordenadas de observação individual (FERNANDES <i>et al</i> , 2017).
Multilayer Perceptron (MLP)	É um algoritmo de rede neural artificial, organizado em camadas, conectadas de modo que o resultado de cada neurônio seja transmitido à camada seguinte. Consequentemente, a hipótese sobre determinado exemplo resulta da contribuição de diversos neurônios que, por meio do treinamento, transformam-se em detectores das características marcantes dos dados. Quando não há camada oculta na rede, esse algoritmo é equivalente à regressão logística, mas pode resolver problemas mais difíceis com arquiteturas de rede mais complexas. O algoritmo utiliza a diferença observada entre o valor gerado pela rede e o valor esperado em uma determinada camada para atualizar os pesos da camada anterior. Possui várias camadas e nós intermediários (neurônios artificiais) entre as camadas de entrada e saída e normalmente usa a função sigmóide como função de ativação para produzir saídas não lineares (HAYKIN, 2009; FERNANDES <i>et al</i> , 2017; OLIVEIRA <i>et al</i> , 2017).

Fonte: Elaboração própria.

Posterior a escolha dos algoritmos, realizou-se o processo de ajuste dos valores dos hiperparâmetros de cada modelo. Os hiperparâmetros são parâmetros dos algoritmos cujos valores são atribuídos antes da etapa de treinamento, logo, não são aprendidos pelos algoritmos e podem influenciar diretamente os resultados. Para esse ajuste, recorreu-se ao método de Exhaustive Grid Search para otimização de parâmetros com validação cruzada 5-partes. Esse método de natureza exaustiva explora o espaço de pesquisa dos hiperparâmetros gerando candidatos a partir de uma grade de valores de parâmetros especificados, testando todas as combinações possíveis desses valores. Ao término, é retornada a melhor combinação de valores otimizados (PEDREGOSA *et al.*, 2011).

Ressalta-se que a escolha da grade de valores para os hiperparâmetros foi realizada empiricamente, testando incrementalmente diferentes valores e realizando ajustes, até que os algoritmos apresentassem um desempenho considerado “satisfatório”. Este procedimento foi adotado para melhorar os resultados iniciais obtidos anteriormente com os valores de parâmetros padrões das bibliotecas de AM e com o intuito de evitar possíveis ocorrências dos cenários de underfitting e overfitting sobre os modelos.

5.2.3.5.2.3 Avaliação de desempenho do modelo

Uma vez que os hiperparâmetros foram calibrados, os algoritmos de aprendizagem de máquina foram executados para a construção dos modelos que, posteriormente, foram avaliados na partição de teste. No caso deste trabalho, usou-se a validação cruzada estratificada 10-partes para avaliar a capacidade de generalização preditiva desses modelos de AM a uma variância maior dos dados.

A validação cruzada estratificada 10-partes consiste em um processo de divisão do conjunto de dados em 10 partes aleatórias, sendo nove para treinamento e uma para teste, nas quais a porcentagem das amostras dos dados de cada classe é preservada em todas as partes (PEDREGOSA *et al.*, 2011). O processo é repetido 10 vezes, sendo que em cada uma das iterações uma parte diferente é usada para testar o aprendizado derivado do treinamento usando as nove partes restantes. Ao final, é retornada a média das pontuações das métricas de avaliação da capacidade do modelo.

A escolha desse método de avaliação justifica-se por: i) ser frequentemente aplicado na prática biomédica (tanto o método estratificado quanto o particionamento em 10-partes); ii) fornecer uma ideia melhor de como o modelo generaliza para instâncias cujas classes são desconhecidas em comparação ao método holdout; iii) garantir que cada classe seja igualmente representada em cada parte durante todo processo, sendo o recomendável para conjuntos de dados onde há um desequilíbrio entre a quantidade de amostras das classes, caso deste trabalho (PEDREGOSA *et al.*, 2011; CERQUEIRA *et al.*, 2014).

Para avaliar o poder preditivo dos modelos resultantes em gestantes infectadas por dengue ou zika por meio da validação cruzada estratificada 10-partes, usou-se as seguintes métricas de avaliação:

- Acurácia: fração de instâncias que foram corretamente previstas, sejam elas Verdadeiras Positivas (TP) ou Verdadeiras Negativas (TN), pelo total de instâncias;
- Precisão: fração de instâncias positivas classificadas corretamente (TP) em relação a soma de todos os valores da classe positiva predita (TP + Falso Positivo (FP));
- Recall (Sensibilidade): fração de instâncias positivas classificadas corretamente (TP) em relação ao total de instâncias positivas reais (TP + Falso Negativo (FN));

- Especificidade: fração de instâncias negativas (TN) que são classificadas corretamente em relação ao total de instâncias negativas (TN + FP);
- Medida-F (F1): média harmônica entre a precisão e a sensibilidade que indica o quão preciso e robusto é o modelo;
- Área Sob a Curva ROC (AUC): relação entre a sensibilidade e a Taxa de Falsos Positivos (TFP) ou 1 - especificidade.
- Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC): medida de qualidade alternativa não afetada pelo problema dos conjuntos de dados desbalanceados por levar em consideração todas as quatro taxas referentes aos acertos e erros da matriz de confusão (TP, FN, FP e TN). É considerada uma medida balanceada mesmo se uma classe for desproporcionalmente representada e gera uma pontuação alta apenas se o modelo for capaz de prever corretamente a maioria das instâncias positivas e negativas (CHICCO; JURMAN, 2020; THORSEN-MEYER *et al.*, 2020). Diferente das métricas anteriores, esse coeficiente de classificação binária varia no intervalo $[-1, +1]$, sendo que, um valor alto positivo significa que ambas as classes foram bem previstas, enquanto um valor negativo indica classificações errôneas e um valor próximo de zero a aleatoriedade.

Por fim, testes estatísticos foram aplicados para comparar estatisticamente o desempenho final dos modelos gerados e decidir com qual modelo prosseguir com as previsões.

5.2.3.5.2.4 Explicando as relações atributos - classe

Após a criação, avaliação e escolha dos modelos de AM, a última etapa consistiu na interpretação e compreensão das relações dos atributos com as classes, visando a extração de padrões para geração de conhecimento a respeito da relação entre os fatores nutricionais, socioeconômicos e obstétricos de gestantes infectadas por dengue ou zika com o possível desenvolvimento de desfechos desfavoráveis.

Aplicou-se a biblioteca em Python SHAP (SHapley Additive exPlanations) ao modelo de AM escolhido para obter explicações de como os atributos conduzem as previsões específicas das gestantes infectadas. Inspirado na abordagem *Coalitional Game Theory*, o SHAP permite uma visualização em nível global e local da importância de cada atributo e do impacto que os mesmos causam tanto de forma positiva quanto negativa na saída do modelo (HILTON *et al.*,

2020; THORSEN-MEYER, 2020), inclusive, em modelos de caixa-preta, isto é, modelos com alto desempenho e complexidade, mas com baixa interpretabilidade (ZIHNI *et al.*, 2020). Por considerar todas as possíveis previsões para uma instância usando todas as combinações dos dados de entrada, o SHAP pode garantir propriedades como consistência e precisão para compreensão do modelo, sendo essas propriedades essenciais no domínio da saúde para fornecer suporte às tomadas de decisões clínicas (LUNDBERG; LEE, 2017).

5.2.3.5.2.5 Ambiente e ferramentas computacionais

Para a aplicação dos algoritmos foi utilizado o ambiente de desenvolvimento Jupyter Notebook em conjunto com a linguagem de programação Python (versão 3.7) (PEDREGOSA *et al.*, 2011; KLUYVER *et al.*, 2016). Nos scripts Python, aplicou-se principalmente as bibliotecas de ciência de dados pandas e numpy para manipulação dos dados, matplotlib e shap para visualização dos dados; scipy.stats e Orange para as estatísticas; sklearn e xgboost para os algoritmos de AM. Os experimentos computacionais foram realizados em um notebook doméstico com CPU de 8 GB RAM, processador Intel Core i7-4500U 1.8 GHz, sob o sistema operacional Windows 10 Home 64-bit.

5.3 Estudo piloto e pré-teste dos instrumentos

Antes do início das atividades de campo foi realizado um estudo piloto em um município com características semelhantes às dos municípios participantes. O objetivo foi corrigir possíveis falhas na formulação das questões constantes no instrumento de entrevista, testar seu tempo de aplicação e a forma de abordagem das participantes. O pré-teste foi realizado com membros do VigSUS (grupo de pesquisa Vigilância em Saúde no SUS), do Laboratório de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e do Programa de Inovação em Docência Universitária (PRODUS) da Universidade Federal de Viçosa, do Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Viçosa.

5.4 Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob o número 2.705.484 (ANEXO 3). De acordo com a resolução Nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos, todos os participantes foram esclarecidos sobre os principais aspectos da pesquisa antes de assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 4).

6 REFERÊNCIAS

- ADAM, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. **Virol J.**, v.7, n.1, p.153-157, 2010.
- ADHIKARI, E.H. *et al.* Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. **Am J Obstet Gynecol.**, v.216, n.3, p. 292.e1-292.e8., 2017.
- AGRAWAL, P. *et al.* Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India. **Indian Journal of Clinical Practice**, v.24, n. 11, p. 1053-1056, 2014.
- AHMED, S. *et al.* Micronutrients and Dengue. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, n.5, p. 1049-1056, 2014.
- ALI, S. *et al.* Environmental and Social Change Drive the Explosive Emergence of Zika Virus in the Americas. **PLoS Negl Trop Dis**, v.11, n.2, e0005135, 2017.
- ALMEIDA, C.A.P. Análise geoespacial dos casos de Dengue e sua relação com fatores socioambientais em Bayeux-PB. **Hygeia**, v.13, n.26, p. 71-86, 2017.
- ALMEIDA, L.S; COTA, A.L.S.; RODRIGUES, D.F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.25, n.10, p. 3857-3868, 2020.
- AMORIM, C.K.N. **Análise do transcriptoma de cérebros de camundongos infectados pelo vírus Zika (VZIK): biomarcadores associados à má-nutrição.** Dissertação (Mestrado em Virologia). Instituto Evandro Chagas, Programa de Pós-Graduação em Virologia, Ananindeua, 2018.
- AQUINO, E.M.L.; BARRETO, S.; SZLO, M. Estudos de coorte. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. **Epidemiologia e Saúde. Fundamentos, métodos, aplicações.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- ATALAH SAMUR, E. *et al.* Propuesta de um nuevo estándar de Evaluación nutricional em embarazadas. **Rev. Med. Chile**, v.125, n.12, p.1429-1436, 1997.
- 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. **Epidemiol. Serv. Saude**, v.26, n.3, p.629-638, 2017.
- BASURKO, C. *et al.* Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v.147, n.1, p. 29-32, 2009.
- BRAGA, I.A.; VALE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.16, n.2, p. 113-118, 2007.

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v.44, n.1, p.200-202, 2010b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Operação Registro de Eventos em Saúde Pública – RESP**, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 52/2017**. v.49, n. 2, 2018a. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>>. Acesso em: 20 jan 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 02/2017**. v.48, n. 6, 2018c. Disponível em: < http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf>. Acesso em: 02 jan 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Zika Vírus: perfil epidemiológico em mulheres**. v.47, n. 37, 2018b. Disponível em: < http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/15/2016_031-Mulheres_publicacao.pdf>. Acesso em 20 jan 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adultos e crianças**. 5ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes Nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Levantamento Rápido de Índices para *Aedes Aegypti* (LIRAA) para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes Nacionais da Vigilância em Saúde**. Brasília, 2010a. 108 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2013b. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/perguntas-frequentes>>. Acesso em 06 jan 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) [Site institucional]. 2020. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/>>. Acesso em 06 jan 2020.

BRASIL. Portaria no 399, de 22 de fevereiro de 2006 – Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. Brasília, Brasil; 2006.

BRASIL. Portaria no 1.813, de 11 de novembro de 2015 – Declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Diário Oficial da União: Seção 1, nº 216. Brasília, Brasil; 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume 2**. 1ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017a. 468p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017c. 65p.

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 Internacional: 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**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017b. 158p.

BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med.**, v.375, n.24, p. 2321–2334, 2016c.

BROWN, J.A. *et al.* Dengue Virus Immunity Increases Zika Virus-Induced Damage during Pregnancy. **Immunity**, v.50, n.3, p.751-762, 2019.

CALVET, G. *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n. 6, p. 653–660, 2016.

CÂMARA, F.P. *et al.* Regional and dynamics characteristics of dengue in Brazil: a retrospective study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.2, p. 192-196, 2007.

CAMPOS, M.C. *et al.* Zika might not be acting alone: using an ecological study approach to investigate potential co-acting risk factors for an unusual pattern of microcephaly in Brazil. **PLoS ONE**, v. 13, n.8, e0201452, 2018.

CASTRO, L.F.S. Dinâmica demográfica da Zona da Mata Mineira e a microrregião geográfica de Juiz de Fora. **Revista Virtu - Instituto de Ciências Humanas da UFJF**, n.5, 2006. Disponível em: < <http://www.ufjf.br/virtu/files/2010/05/artigo-3a5.pdf>>. Acesso em 20 mar 2019.

CARABALI, M. *et al.* Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 301, 2015. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1058-x>>. Acesso em: 06 abr 2018.

CARNEIRO, F. F. *et al.* **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CARTIER, R. *et al.* Vulnerabilidade social e risco ambiental: uma abordagem metodológica para avaliação de injustiça ambiental. **Cad Saude Publica**, v.25, n.12, p. 2695–2704, 2009.

CARVALHO-SAUER, R. *et al.* Congenital Zika Syndrome: Prevalence of low birth weight and associated factors. Bahia, 2015–2017. **International Journal of Infectious Diseases**, v.82, p.44-50, 2019.

CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. **The Lancet**, v.387, n.10033, p. 2125–2132, 2016.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **About dengue: what you need to now**. Center for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>>. Acesso em: 28 dez 2019.

CERQUEIRA, F.R. *et al.* Nicesim: an open-source simulator based on machine learning techniques to support medical research on prenatal and perinatal care decision making. **Artificial Intelligence in Medicine** v.62, n. 3, p. 193-201, 2014.

CHAN, J.F. *et al.* Zika fever and congenital Zika syndrome: na unexpected emerging arboviral disease. **Journal of infection**, v.72, p.507-524, 2016.

CHICCO, D.; JURMAN, G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. **BMC Genomics**, v.21, n.6, doi.org/10.1186/s12864-019-6413-7, 2020.

CHITRA, T.V.; PANICKER, S. Maternal and fetal outcome of dengue fever in pregnancy. **J Vector Borne Dis.**, v.48, n.4, p.210-213, 2011.

CHURAKOV, M. *et al.* Spatio-temporal dynamics of dengue in Brazil: Seasonal travelling waves and determinants of regional synchrony. **PLoS Negl Trop Dis**, v.13, n.4, e0007012, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007012>>. Acesso em: 06 jan 2020.

COSTA, N.R. Os desafios atuais da política pública para a Dengue. **Valor Econômico**. 2011. Disponível em: <<https://goo.gl/Jmt9Vf>>. Acesso em: 12 jan 2019.

- COSTA, A. I. P. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v.32, n.3, p.232-236, 1998.
- COUTINHO, M.S.S.A. Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los. **Rev Bras Hipertens**, v.9, 24-28, 2002.
- CRUZ, R.S.B.L.C. *et al.* Protocolos de atenção pré-natal à gestante com infecção por Zika e crianças com microcefalia: justificativa de abordagem nutricional. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, v. 16, n.1, p. 95-102, 2016.
- DE ARAÚJO, T.V.B. *al.* Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 17, p. 1–9, 2017.
- DEHLENDORF, C. *et al.* Facilitating State-Wide Collaboration around Family Planning Care in the Context of Zika. **Women's Health Issues**, v.27, n.4, p.392-399, 2017.
- DRIGGERS, R. W. *et al.* Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **Obstetric Anesthesia Digest**, v. 37, n. 1, p. 51, 2016.
- DONALISIO, M.R.; FREITAS, A. R.R.; VON ZUBEN, A. P.B. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev. Saúde Pública**, v. 51, n.30, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006889>>. Acesso em: 20 dez 2018.
- DONATELI, C.P. *et al.* Evaluation of Health Surveillance in the Zona da Mata Mineira: from standards to practice. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.22, n.10, p.3439-3455, 2017.
- DONATELI, C.P. *et al.* Endemic Disease Control Agents' perception on the fight against *Aedes aegypti* and the prevention of arbovirus infections in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.13, n.10, e0007741, 2019.
- EINLOFT, A.B.N.; MOREIRA, T.R.; WAKIMOTO, M.D.; FRANCESCHINI, S.C.C; COTTA, R.M.M.; COSTA, G.D. Data quality and arbovirus infection associated factors in pregnant and non-pregnant women of childbearing age in Brazil: A surveillance database analysis. **One Health**, v.12, 100244, 2021.
- EYSENBACH, G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. **Journal of Medical Internet Research**, v.11, n.11, p. 1-7, 2009.
- FAÇANHA, G.P. **Ocorrência do vírus dengue em crianças de 0 a 10 anos no município de Manaus, Amazonas, 2008**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2010.
- FARIA, C.P. *et al.* Geospatial distribution of intestinal parasitic infections in Rio de Janeiro (Brazil) and its association with social determinants. **PLoS Negl Trop Dis**, n.11, v.3, e0005445 2017.

FAUCI, A.; MORENS, D.M. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. **N Engl J Med**, v.374, p.601-604, 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Comissão Nacional Especializada Provisória para o Estudo de Vírus Zika, Gravidez e **Microcefalia Orientações e recomendações da FEBRASGO sobre a infecção pelo vírus zika em gestantes e microcefalia**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2016.

FERRARIS, P.; YSSEL, H.; MISSÉ, D. Zika virus infection: an update. **Microbes and Infection**, v.21, n.8-9, p.353-360, 2019.

FERREIRA, B.J. *et al.* Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 14, n. 3, p. 961-972, 2009.

FLAUZINO, R.F.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R.M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v.25, n.5, p. 456-461, 2009.

FREIFELD *et al.* Participatory Epidemiology: Use of Mobile Phones for Community-Based Health Reporting. **PLoS Med.**, v.7, n.12, e1000376, 2010.

FRIEDMAN, E.E. *et al.* Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. **PLoS Negl Trop Dis**. v.8, n.10, e3226, 2014.

GALLI, B.; CHIARAVALLLOTI NETO, F. Modelo de risco tempo-espacial para identificação de áreas de risco para ocorrência de dengue. **Rev. Saúde Pública**, v.42, n.4, p.656-663, 2008.

GARBOIS, J. A.; SODRÉ, F.; DALBELLO-ARAÚJO, M. Da noção de determinação social à de determinantes sociais da saúde. **Saúde em Debate**, v.41, n. 112, p.63-76, 2017.

GARCIA, L.P. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento**. Texto para discussão, n. 2368. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – (ipea): Brasília, 2018. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8282/1/td_2368.pdf>. Acesso em: 02 jan 2020.

GARCIA, K.K.S. Potenciais estratégias para o controle de populações de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no Brasil. Monografia (Bacharelado em Saúde Coletiva). Universidade Federal de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2016.

GERARDIN, P.P.J.; FIANU, A.; FAVIER, F. Determinants of chikungunya virus infection in the Reunion Island: results of the SEROCHIK seroprevalence survey in the population, August-October 2006. **Bulletin épidémiologique hebdomadaire**, n.38-39-40, p.361-363, 2008.

GIANG, H.T.N. *et al.* Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and metanalysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. **Rev Med Virol.**; e2005, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2005>>. Acesso em: 15 jan 2019.

GONÇALVES, B.S. **Dengue no estado do Rio de Janeiro, 1986-2012: uma busca por um marcador precoce de gravidade**. Tese (Doutorado). Instituto Oswaldo Cruz. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 2017.

GONÇALVES, I.S.A. *et al.* Nutritional status coverage trend registered in the SISVAN web in seven municipalities of the Zona Da Mata Mineira, Brazil, from 2008 to 2017, and its association with socio-economic, demographic and organisation of health system variables. **Journal of Nutritional Science**, v.9, n.4, p.1- 8, 2020.

GROSECLOSE, S.L.; BUCKERIDGE, D.L. Public Health Surveillance Systems: recent advances in their use and evaluation. **Annu. Rev. Public Health**, v.38, p.57–79, 2017.

GUBLER, D.J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.11, n. 3, p. 480-496, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88892/?tool=pmcentre>>. Acesso em: 26 dez 2019.

GUBLER, D.J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health social and economic problem in the 21st century. **Trends in Microbiology**, v.10, n.2, p.100-103, 2002.

GUBLER, D.J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? **Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.**, v.27, p.319-330, 2004.

GUIMARÃES, M.C.S. *et al.* Produção científica em Dengue: um olhar a partir da coleção Brasil da Scielo. **Tendências da Pesquisa Brasileira em Ciência da Informação**, v.7, n.2, p.5336-5354, 2014.

GUZMAN, A.; ISTURIZ, R.E. Uptade on the global spread of dengue. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.36, p.40-42, 2010.

HALSTEAD, S.B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? **Rev Panam Salud Publica**, v.20, n.6, p.407–415, 2006.

HANF, M. *et al.* Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. **Tropical Medicine & International Health**, v.19, n.2, p.153–158, 2014.

HARYANTO, H. *et al.* Management of severe dengue hemorrhagic fever and bleeding complications in a primigravida patient: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v.10, n.357, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175310/pdf/13256_2016_Article_1129.pdf>. Acesso em: 26 out 2019.

HENCHAL, E.A.; PUTNAK, R. The dengue viruses. **Clinical Microbiology Reviews**, v.3, n.4, p. 376-396, 1990.

HERBER, S. *et al.* Prevalência e causas da microcefalia congênita sem a presença do surto do vírus Zika no Sul do Brasil. **J Pediatr**, v.95, n.5, p. 600-606, 2019.

HEUKELBACH, J. *et al.* Zika virus outbreak in Brazil. **J Infect Dev Ctries**, v.10, n.2, p. 116-120, 2016.

HILTON, C.B. *et al.* Personalized predictions of patient outcomes during and after hospitalization using artificial intelligence. **npj Digit. Med.**, v.3, n.51, doi.org/10.1038/s41746-020-0249-z, 2020.

HONEIN, M.A. *et al.* Birth defects among fetuses and infants of us women with evidence of possible zika virus infection during pregnancy. **Jama**, v. 317, n. 1, p. 59, 2017.

HORSTICK, O.; TOZAN, Y.; WILDER-SMITH, A. Reviewing Dengue: Still a Neglected Tropical Disease? **PLoS Negl Trop Dis.**, v.9, n.4, 0003632, 2015.

HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Brazil's Neglected Tropical Diseases: An Overview and a Report Card. **Microbes and Infection**, v. 16, n. 8, p. 601-606, 2014.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Nutrition during pregnancy**. Washington D.C. US: National Academy Press, 1990.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: <<http://censo2010.ibge.gov.br/resultados>>. Acesso em: 13 dez 2018.

KALAYANAROOJ, S.; NIMMANNITYA, S. Is dengue severity related to nutritional status? **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v.36, n.2, p.378-384, 2005.

KANAKALATHA, D.H.; RADHA S.; NAMBISSAM B. Maternal and fetal outcome of dengue fever during pregnancy. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 5, n.11, p. 3959-3964, 2016.

KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: Case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. **J Infect Dev Ctries.** v.4, n.11, p. 767–775, 2010.

KIKUTI, M. *et al.* Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting: Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLoS Negl Trop Dis**, v.9, n.7, p. e0003937, 2015.

KLASSEN, P. *et al.* Classic Dengue Fever Affects Levels of Circulating Antioxidants. **Nutrition**, v.20, n. 6, p.542-547, 2004.

KLUYVER, T. *et al.* Jupyter notebooks-a publishing format for reproducible 671 computational workflows. In **ELPUB**, p. 87–90, 2016. Disponível em: <<https://eprints.soton.ac.uk/403913/>>. Acesso em; 16 jan 2021.

KRAUER, F. *et al.* Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barre' Syndrome: Systematic Review. **PLoS Med**, n.14, v.1, p. e1002203, 2017.

KOHAVI, R.; JOHN, G.H. Wrappers for feature subset selection. **Artificial intelligence**, n. 97, v.1, p. 273-324, 1997.

LABEAUD, D.; BASHIR, F.; KING, C.H. Measuring the burden of arboviral diseases: the spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. **Population Health Metrics**, v.9, n.1, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024945/pdf/1478-7954-9-1.pdf>>. Acesso em: 19 out 2018.

LAGUARDIA, J.L. *et al.* Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.13, n.3, p.135-146, 2004.

LAGUARDIA, F.C. *et al.* **Instrutivo para execução e avaliação das ações de vigilância em saúde: projeto fortalecimento da vigilância em saúde em Minas Gerais** (Resolução SES nº 4.238/2014). Belo Horizonte: SES-MG; 2014.

LEAL, A. **Entenda o que é uma situação internacional de emergência em saúde pública**. Agência Brasil, Brasília, 01/02/2016. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-01/oms-avalia-se-declara-o-zika-uma-emergencia-em-saude-publica>>. Acesso em: 20 jan 2020.

LEAL NETO, O.B. *et al.* The Schisto Track: a System for Gathering and Monitoring Epidemiological Surveys by Connecting Geographical Information Systems in Real Time. **JMIR Mhealth Uhealth**, v.2, n.1, 2014.

LEAL-NETO, O.B. *et al.* Disruptive innovations and transformations in public health in the digital age. **Cad. Saúde Pública**, 33(11): e00005717, 2017.

LEAL- NETO, O.B. *et al.* Detecção digital de doenças e vigilância participativa: panorama e perspectivas para o Brasil. **Rev Saude Publica**, v.50, n.17, Epub May 13, 2016.

LEITE HJD; NAVARRO MVT. Risco potencial. Um conceito de risco operativo para a Vigilância Sanitária. In: Costa, EA (org). **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. P. 61 – 82.

LESSER, J.; KITRON, U. A geografia social do Zika no Brasil. **Estudos Avançados**, v.30, n.88, p. 167-175, 2016.

LETA, S. *et al.* Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **International Journal of Infectious Diseases**, v,67, p.25-35, 2018.

LIBANIO, K.R. **A construção da integralidade nas práticas em saúde: o processo de implantação das ações de vigilância da dengue na estratégia de Saúde da Família do município de Piraí-RJ**. Dissertação (Mestrado). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

LIBANIO, K.R.; FAVORETO, C.A.O.; PINHEIRO, R. Análise da integração da Vigilância Ambiental no controle da dengue com a Estratégia Saúde da Família: impacto nos saberes e práticas dos agentes comunitários de saúde. **Physis**, v.1, n.24, p.147-163, 2014.

LIMA, K.W.S.; ANTUNES, J.L.F.; SILVA, Z.P. Percepção dos gestores sobre o uso de indicadores nos serviços de saúde. **Saúde Soc**, v.24, n.1, p.61-71, 2015.

LUCARELLI, J.W. *et al.* Taking a bite out of nutrition and arbovirus infection. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.12, n.3, p. e0006247, 2018.

LUNDBERG, S.M.; LEE, S. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In: 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017). Long Beach,USA;

2017:1-10. Disponível em: < <https://dl.acm.org/doi/pdf/10.5555/3295222.3295230>>. Acesso em 16 jan 2021.

MACHADO, C.R. *et al.* Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.7, n.5, e2217, 2013.

MACIEL-FILHO, A.A. *et al.* Indicadores de Vigilância Ambiental em Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**, n.8, v.3, p-59-66, 1999.

MAIA, D.A.B. *et al.* Avaliação da implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação em Pernambuco, 2014. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.28, n.1, e2018187, 2019.

MAHARAJAN, M.K. *et al.* Social Determinants Predicting the Knowledge, Attitudes, and Practices of Women Toward Zika Virus Infection. **Front Public Health**, v. 8, n. 170, 2020.

MAROUN, S.L.C. *et al.* Relato de caso: transmissão vertical de dengue. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.6, p.556-559, 2008.

MAZARIN, N.; ROSENTHAL, J.M.; DEVENGE, J. Dengue materno-fetale au cours de l'épidémie de 2009-2010 en Guadeloupe: À propos de 4 cas. **Arch Pediatr.**, v.21, n.7, p.745–749, 2014.

MENDONÇA, F.A.; SOUZA, A.V.; DUTRA, D.A. Public health, urbanization and dengue's fever in Brazil. **Soc Nat**, v.21, n.3, p. 257-269, 2009.

MESSINA, J.P. *et al.* The many projected futures of dengue. **Nature**, n. 13, p. 230-239, 2015.

MIRANDA, H.A. *et al.* Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. **Ophthalmology**, v.123, n.8, p.1788–1794, 2016.

MLACKER, S. *et al.* Origin of the Zika virus revealed: a historical journey across the world. **Int J Dermatol.**, v.55, n.12, p. 1369-1372, 2016.

MOORE, C.A. *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatr**, v.171, n. 3, p.288-295, 2017.

MORAES, G.H.; DE FATIMA, D.E.; DUARTE, E.C. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case–control study. **Am J Trop Med Hyg.**, v.88, n.4, p.670–676, 2013.

MORAN, M. *et al.* **Neglected disease research and development: A five year review.** Global Funding of Innovation for Neglected Diseases. 2012. Disponível em: < https://policycures.org/downloads/GF2012_Report.pdf>. Acesso em: 02 jan 2020.

MOREIRA, P.R.S. **Análise da distribuição espacial e temporal do *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus* (diptera: culicidae) em uma área de transição no Rio de Janeiro.** Dissertação (Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

MOTA, A.K.M. *et al.* Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005. **Cad. Saúde Pública**, v.28, n.6, p.1057-1066, 2012.

MUSSO, D.; KO, A.; BAUD, D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. **N Engl J Med**, v.381, n.15, p. 1444-1457, 2019. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1808246>>. Acesso em 04 jan 2020.

MUSTAFA, M.S. *et al.* Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): a new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, v.71, n.1, p.67-70, 2015.

NASCIMENTO, L.B. *et al.* Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v.26, n.3, p.433-442, 2017.

NARAYANA, S.M.; POOJA, P.; SRUTHI, T. A Case of Dengue Fever in Pregnancy with Fatal Outcome. **Journal of Dental and Medical Sciences**, v.13, n.2, p. 71-73, 2014.

NERY JR, N. Social determinants associated with Zika virus infection in pregnant women. **PLoS Negl Trop Dis**, v.15, n.7, e0009612, 2021.

NOGUEIRA, R.M.R. Diagnóstico laboratorial específico e diagnóstico imunológico da dengue. In: SOUZA, L.J. (ed.). **Dengue – diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008. p.97-108.

NOGUEIRA, R.P. Determinantes, determinação e determinismo sociais. **Saúde em Debate**, v. 33, n.83, p. 397-406, 2009.

NUNTHANID, S. Severe dengue in pregnant women. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v.46, n.1, p.161-4, 2015.

NSUBUGA, P. *et al.* Public Health Surveillance: A Tool for Targeting and Monitoring Interventions. In: JAMISON, D.T. *et al.* **Disease Control Priorities in Developing Countries**. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11770/>>. Acesso em: 10 abr 2018.

OLIVEIRA, C.S.; VASCONCELOS, P.F.C. Microcephaly and Zika vírus. **Jornal de Pediatria**, v.92, p.103-105, 2016a.

OLIVEIRA, R.D. **Dinâmica de circulação dos vírus Dengue em Dourados/MS: um estudo sentinela**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.

OLIVEIRA, W.K. *et al.* Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika vírus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil, 2015. **MMWR Weekly**, v.65, n.9, p.242-247, 2016b.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [Site institucional]. **Indicadores de Saúde. Elementos Conceituais e Práticos**.

Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14405:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations&Itemid=0&lang=pt>. Acesso em 06 jan 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Quinta reunião do Comitê de Emergência convocado pela OMS no marco do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre microcefalia, outros distúrbios neurológicos e vírus zika.** 2016a. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5297:oms-declara-fim-de-emergencia-de-saude-publica-internacional-mas-diz-que-resposta-ao-zika-e-suas-consequencias-deve-continuar&Itemid=812>. Acesso em: 16 mar 2018.

PACIDÔNIO, E.G. **Avaliação da influência da *Wolbachia* na infecção e transmissão vertical do vírus dengue em mosquitos *Aedes aegypti*.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro René Rachou, Belo Horizonte, 2014.

PAIXÃO, E.S. *et al.* Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infectious Diseases*, v. 3, p. 1-9, 2016.

PAIXÃO, E.S. *et al.* Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Scientific Reports*, v.8, n.1, 9938, 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control.** Washington: PAO, 1994. 98p (Scientific publication n. 548). Disponível em: <<http://www1.paho.org/English/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>>. Acesso em 28 dez 2019.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Resilient Health Systems.** 55th Directing Council. 68th Session of The Regional Committee of Who for The Americas. Washington, D.C., USA, 2016.

PEDRAZA, D.F. *et al.* Estado nutricional de micronutrientes de crianças segundo características pessoais e das creches. *Cad. saúde colet.*, v.24, n.4, p. 468-477, 2016.

PEDREGOSA, F.; VAROQUAUX, G.; GRAMFORT, A.; MICHEL, V.; THIRION, B.; GRISEL, O. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, v.12, p.2825-2830, 2011.

PEDROSA, C.S.G. *et al.* The cyanobacterial saxitoxin exacerbates neural cell death and brain malformations induced by Zika vírus. bioRxiv 755066 (pre-print). doi: <https://doi.org/10.1101/755066>. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/755066v1.article-info>>. Acesso em: 04 jan 2020.

PENNA, M.L.F. Um desafio para a saúde pública brasileira: o controle do dengue. *Cad. Saúde Pública*, v.19, n.1, p.305-309, 2003.

PEREZ *et al.* The decline of dengue in the Americas in 2017: discussion of multiple hypotheses. *Trop Med Int Health*, v.24, n.4, p. 442–453, 2019.

PERRET, C. *et al.* Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. **The Journal of infection**, v.51, n.4, p. 287–93, 2005.

PRABHAT, A. *et al.* Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India. **Indian Journal of Clinical Practice**, v.14, n.11, p.1053-1056, 2014.

PRATA-BARBOSA, A. *et al.* Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr*, v. 95, n.S1, p.S30-S41, 2019.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE (RIPSA). **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. 2ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.

REZENDE, J.M. Notas históricas e filológicas sobre a palavra dengue. **Revista de patologia tropical**, v.26, n.2, p.375-380, 1997.

RIBEIRO, A.F. *et al.* Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Rev Saúde Pública São Paulo*, v. 40, n. 4, p. 671-676, 2006.

RIBEIRO, C.F. *et al.* Dengue during pregnancy: association with low birth weight and prematurity. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.58, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658008>>. Acesso em: 15 nov 2018.

ROJAS PALACIOS, J.A. *et al.* AfroColombian ethnicity, a paradoxical protective factor against Dengue. **Colomb. Med.**, v.47, n.3, p. 133-141, 2016.

SABROZA, P.C.T. Estudos epidemiológicos na perspectiva do aumento da vulnerabilidade dos sistemas socio-ambientais brasileiros. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.16, n.4, p. 229-232, 2007.

SANTOS, D.N. *et al.* **Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya**. Obs. Análise Política em Saúde. 2016a. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2016/03/Documento-posi%C3%A7%C3%A3o-sobre-a-epidemia-de-zika.pdf>>. Acesso em: 17 mar 2018.

SARNO, M. *et al.* Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 2, p. 5–9, 2016.

SCARPINO, S.V.; MEYERS, L.A.; JOHANSSON, M.A. Design Strategies for Efficient Arbovirus Surveillance. **Emerging Infectious Diseases**, v.23, n.4, p.642-644, 2017.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v.65, n.3, p.59-62, 2016.

SCHWARZ, N.G. *et al.* Seroprevalence of antibodies against Chikungunya, Dengue, and Rift Valley fever viruses after febrile illness outbreak, Madagascar. **Emerg Infect Dis.**, v.18, n.11, p.1780-1786, 2012.

SERVIÇO SOCIAL DA INDÚSTRIA (SSI). Departamento Regional do Estado do Paraná. Observatório Regional de Indicadores de Sustentabilidade. Construção e Análise de

Indicadores. Curitiba, 2010. Disponível em: <http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/observatorio/usu_doc/construcao-e-analise-de-indicadores.pdf>. Acesso em: 24 jan 2020.

SHARMA, S.; JAIN, S.; RAJARAM, S. Spectrum of Maternofetal Outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: An Insight. **Infect Dis Obstet Gynecol.**, v.2016, 2016. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/idog/2016/5046091/>>. Acesso em: 11 dez 2019.

SHARMA, V. *et al.* Zika virus: an emerging challenge to public health worldwide. **Can J Microbiol**, p.1-12, 2019. Disponível em: <<https://www.nrcresearchpress.com/doi/pdf/10.1139/cjm-2019-0331>>. Acesso em: 02 jan 2020.

SHI, Y.; G.A.O, G.F. Structural biology of the Zika Virus. **Trends in Biochemical Science**, v.42, n.6, p.443-456, 2017.

SICHE, R. *et al.* Índices versus Indicadores: precisões conceituais na discussão da sustentabilidade de países. **Ambiente & Sociedade**, v.10, n.2, p. 137-148, 2007.

SILVA, C.H.; LAGE, S.R.M.; GUIMARÃES, M.C. Produção científica em dengue: um olhar a partir da coleção Brasil da SciELO. *In*: ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM CIÊNCIA DA INFORMAÇÃO, 15., 2014, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2014.

SILVA, C.M.B.; SILVA, R. B.B.; GOMES M.A.E. Diagnóstico laboratorial da dengue. *In*: SOUZA, L.J. (ed.). **Dengue – diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008a. p.89-96.

SILVA, J.S.; Mariano, Z.F.; SCOPEL, I. A dengue no Brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Hygeia**, v.3, n.6, p. 163-175, 2008b.

SILVA JÚNIOR, J.B.; PIMENTA JÚNIOR, F.G. Epidemiologia da dengue. *In*: SOUZA, L.J. (ed.). **Dengue – diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008. p.11-35.

SINGLA, N. *et al.* Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other existing co-infections. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, n.8, v.3, p. 206-208, 2015.

SOMMERFELD, J.; KROEGER, A. Pesquisa eco-bio-social sobre Dengue: um estudo multicêntrico sobre ecossistema e abordagens baseadas nas comunidades para o controle de vetores do Dengue em áreas urbanas e periurbanas da Ásia. *In*: CAPRARA, A.; LIMA, J. W.O.; PEIXOTO, A. C. R.; (org). **Ecossáude, uma abordagem eco-bio-social: percursos convergentes no controle do dengue**. Fortaleza: Ed. UECE, 2013.

SOUZA, A.I. *et al.* Dengue as a cause of fever during pregnancy: a report of two cases. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v.49, n.3, p.380-382, 2016.

SOUZA, L.J. *et al.* Aspectos clínicos, manifestações típicas e atípicas e dengue na gravidez. In: SOUZA, L.J. (ed.). *Dengue – diagnóstico, tratamento e prevenção*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008. p.46-65.

SPERANDIO, N. *et al.* Comparação do estado nutricional infantil com utilização de diferentes curvas de crescimento. **Rev. Nutr.**, v. 24, n. 4, p. 565-574, 2011.

TAMAKI, E.M. *et al.* Metodologia de construção de um painel de indicadores para o monitoramento e a avaliação da gestão do SUS. **Ciênc. saúde coletiva**, v.17, n.4, p.839-849, 2012.

TAN, P.C.; RAJASINGAM, G.; DEVI, S.O.S. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. **Obstetrics and gynecology**, v.111, n.5, p. 1111–7, 2008.

TANA, S. *et al.* Building and analyzing an innovative community-centered dengue-ecosystem management intervention in Yogyakarta, Indonesia. **Pathogens and Global Health**, v.106, n.8, p. 469-478, 2012.

TEIXEIRA, M.G. *et al.* Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v.25, sup. 1, p.7- 18, 2009.

TEIXEIRA, M.G. *et al.* Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. **Inf. Epidemiol. SUS**, v.8, n. 4, p. 5-33, 1999.

TEIXEIRA, M.G. *et al.* Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **Inf. Epidemiol. Sus**, v.7, n.1, p.7-28, 1998.

TEIXEIRA, M.G. *et al.* The Epidemic of Zika Virus–Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. **Am J Public Health**, v.106, n.4, p.601–605, 2016.

THORSEN-MEYER, H.C. *et al.* Dynamic and explainable machine learning prediction of mortality in patients in the intensive care unit: a retrospective study of high-frequency data in electronic patient records. **The Lancet Digital Health**, v.2, n.4, e179-e191, 2020.

TOHKA, J.; VAN GILS, M. Evaluation of machine learning algorithms for health and wellness applications: A tutorial. **Computers in Biology and Medicine**, v.132, 104324, 2021.

TRANG, N.T.H. *et al.* Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis.**, v.16, n.172, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839161/pdf/12879_2016_Article_1498.pdf>. Acesso em: 21 jan 2020.

VAISH, A. *et al.* Effect of vitamin E on thrombocytopenia in dengue fever. **Ann Trop Med Public Health**, v.5, n.4, p.282–285, 2012.

VAN DER LINDEN, V.; PESSOA, A.; DOBYNS, W.B. Description of 13 Infants Born During October 2015 - January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without

Microcephaly at Birth - Brazil. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, n. 47, p. 1343 – 1348, 2016.

VASCONCELOS, C. M. **Abordagem eco-bio-social para o controle das doenças transmissíveis pelo *Aedes aegypti*: uma intervenção em larga escala no Brasil**. Tese (Doutorado). Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2016.

VIANA, D.V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. **Rev Bras Epidemiol**, v.16, n.2, p.240-256, 2013.

VILLAMOR, E. *et al.* Serum fatty acids and progression from dengue fever to dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. **Br J Nutr**. v. 120, n.7, p.787-796, 2018.

VILLAMOR, E. *et al.* Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. **Epidemiol Infect**, v.145, n. 14, p.2961–2970, 2017.

VISSOCI *et al.* Zika virus infection and microcephaly: Evidence regarding geospatial associations. **PLoS Negl Trop Dis**, v.12, n.4, e0006392, 2018.

VOGE, N.V. *et al.* Metabolomics-based discovery of small molecule biomarkers in serum associated with dengue virus infections and disease outcomes. **PLoS Negl Trop Dis**, v.10, n.2, e0004449, 2016.

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

WEISS, R.A.; McMICHAEL, A. J. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. **Nature medicine**, v.10, n. 12, p. S70-76, 2004.

WERNECK, G.L.; HASSELMANN, M.H.; GOUVÊA, T.G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p.39-62, 2011.

WÓJCIK, O.P. *et al.* Public health for the people: participatory infectious disease surveillance in the digital age. **Emerging Themes in Epidemiology**, v.11, n.7, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1742-7622-11-7>>. Acesso em: 25 jun 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 31 dez 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 18 november 2016. 2016c. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/detail/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-\(2005\)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus](https://www.who.int/en/news-room/detail/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-(2005)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus)>. Acesso em: 02 jan 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2010. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/>. Acesso em: 02 jan 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. WHO Technical Report Series, n.854. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation Report of Zika vírus, microcephaly and Guillain-Barré Syndrome**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 10 november 2016. 2016a. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250633>>. Acesso em: 27 dez 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO statement on the First Meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika Virus and Observed Increase in Neurological Disorders and Neonatal Malformations**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 01 february 2016. 2016b. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations)>. Acesso em: 02 jan 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika causality statement**, 2016d. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/zika-virus/causality/en/>>. Acesso em 04 jan 2020.

ZAMBRANO, H. *et al.* High incidence of Zika virus infection detected in plasma and cervical cytology specimens from pregnant women in Guayaquil, Ecuador. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 77, n. 2, p. 1–5, 2017.

ZANIRATO, S.H.; RAMIRES, J.Z.S.; NODA AMICCI, A.G.; RIBEIRO, Z.M.; RIBEIRO, W.C. Sentidos do risco: interpretações teóricas. **Biblio 3w: Revista Bibliográfica de Geografia y Ciencias Sociales**, v.13, n. 785, 2008. Disponível em: <<http://www.ub.es/geocrit/b3w-785.htm>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

ZARA, A.L.S.A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiol Serv Saúde**, v.25, n.2, p. 2016.

ZIHNI, E. *et al.* Opening the black box of artificial intelligence for clinical decision support: A study predicting stroke outcome. **Plos one**, v.15, n.4, e0231166, 2020.

ZULKIPLI, M.S. *et al.* The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v.12, n.2, e0006263, 2018.

7 RESULTADOS

7.1 Artigo original 1: DESAFIOS À VIGILÂNCIA DA DENGUE: QUALIDADE DOS DADOS E FATORES ASSOCIADOS EM GESTANTES E NÃO GESTANTES EM IDADE FÉRTIL NO BRASIL, 2007- 2017

Artigo publicado

EINLOFT, A.B.N.; MOREIRA, T.R.; WAKIMOTO, M.D.; FRANCESCHINI, S.C.C; COTTA, R.M.M.; COSTA, G.D. Data quality and arbovirus infection associated factors in pregnant and non-pregnant women of childbearing age in Brazil: A surveillance database analysis. **One Health**, v.12, 100244, 2021.

RESUMO

O sistema de vigilância da dengue no Brasil tem registrado mudanças no perfil de morbimortalidade da doença ao longo de sucessivas epidemias. Grupos vulneráveis, como o de gestantes, tem sido particularmente atingidos. O trabalho objetivou analisar a qualidade das notificações de casos de dengue entre gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil no Brasil, além de discutir os fatores associados à infecção pela arbovirose no grupo de gestantes. Realizamos um estudo retrospectivo dos casos registrados no sistema nacional de vigilância da arbovirose entre 2007 a 2017. Incompletude foi o indicador para avaliação da qualidade. Regressão logística foi utilizada para analisar a associação entre dengue na gestação e variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. A incompletude dos dados da ficha de notificação dos casos de dengue em mulheres em idade fértil e gestantes indicam perda importante de informação. A dengue mostrou-se positivamente associada aos Determinantes Sociais da Saúde em ambos os grupos, com efeitos mais graves entre gestantes. A incompletude dos dados pode limitar a qualidade das informações provenientes do sistema de notificação e a avaliação nacional da situação do agravo em mulheres em idade fértil e gestantes.

KEYWORDS: arbovírus, dengue, gestante, vigilância, sistemas de informação, determinantes sociais da saúde

INTRODUÇÃO

Impondo risco potencial de infecção a aproximadamente metade da população mundial e cerca de 50 a 100 milhões de novos casos anuais, a dengue é considerada a arbovirose de maior relevância internacional. Contudo, estima-se que o número de infectados possa ser muito maior devido subnotificação [1,2,3].

Avaliado como o país da região latino-americana e caribenha com a maior carga de patologias relacionadas às doenças negligenciadas, o Brasil também figura entre as nações com o maior número de casos de dengue [4]. A combinação de condições ambientais propícias à proliferação

do vetor *Aedes aegypti* (chuvas, temperatura, umidade relativa, desmatamento); ocupação desordenada de áreas urbanas; deficiente infraestrutura sanitária; intervenções preventivas pouco eficazes favoreceram a amplificação e transmissão viral, tornando a arbovirose endêmica no país [2, 3, 5, 6]. A co-circulação dos quatro sorotipos do vírus do dengue, além da possibilidade de hiperendemicidade, também agravou a situação epidemiológica da doença. As ondas epidêmicas têm sido mais frequentes e de maior magnitude nas últimas décadas, com aumento da ocorrência de formas graves e óbitos, inclusive entre crianças, idosos e gestantes, segmentos populacionais mais vulneráveis [2, 6, 7, 8].

Em gestantes a infecção tem sido relacionada a pré-eclâmpsia, hemorragias e prematuridade, além risco aumentado de óbito materno possivelmente pela maior susceptibilidade às formas hemorrágicas da arbovirose [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

No Brasil, os casos de dengue integram a lista de Doenças de Notificação Compulsória, que são investigadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, do Ministério da Saúde [16]. Dada a complexidade do seu controle, é desejável que este seja capaz de detectar precocemente alterações no perfil da arbovirose por meio de informação consistente e oportuna. Dessa forma, avaliar a qualidade da informação disponibilizada pelo sistema pode fornecer informações sobre seu funcionamento [17].

Assim, entendendo que a transmissibilidade da dengue é afetada por fatores ambientais, biológicos e sociais; que a gestação aumenta o risco de evolução da doença para suas formas mais graves; e que as notificações dos casos, particularmente em grupos vulneráveis, devam exprimir completude e qualidade de informação para direcionar políticas públicas, nosso objetivo foi analisar a qualidade das notificações dos casos de dengue em mulheres no Brasil, entre os anos de 2007 a 2017, comparando também as informações disponíveis para gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil e discutindo fatores associados à infecção pela arbovirose nestes grupos.

MÉTODOS

Realizamos um estudo analítico, retrospectivo, de base populacional, utilizando todas as notificações de casos de dengue em mulheres em idade fértil (gestantes ou não), entre os anos de 2007 a 2017 no Brasil.

A população em estudo foi selecionada a partir do banco de dados público do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sistema que registra compulsoriamente para investigação epidemiológica todos os casos suspeitos de dengue. O registro é feito em formulários padronizados (Ficha de Notificação Individual), utilizados em todas as unidades federativas do país. A seleção do tempo do estudo levou em consideração o ano de inclusão da condição “gestação” como variável na ficha de notificação (o que ocorreu a partir de 2006) e o final do período da última epidemia de dengue e zika.

Após verificação inicial de inconsistências, o banco original com o registro de todos os casos foi submetido à aplicação de filtros para seleção do grupo em estudo (FIGURA 1).

A classificação clínica dos casos segue a proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), respeitando o período de notificação: primeira classificação em graus até a Síndrome do Choque do Dengue [18] e pós-revisão, com nova classificação binária diferenciando dengue grave e dengue sem sinais e sintomas de gravidade (adotada pela WHO a partir de 2009 e pelo Brasil em 2014) [19, 20].

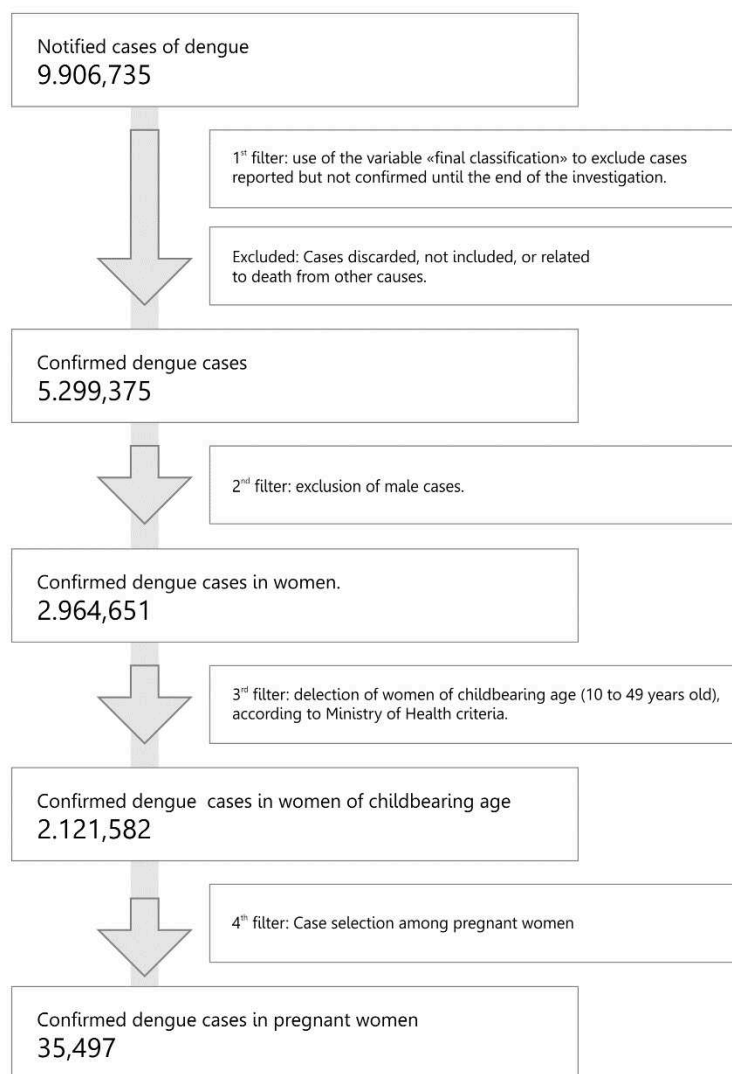


FIGURA 1: Fluxograma da seleção de casos de dengue em gestantes, Brasil, 2007-2017.

Para avaliar a qualidade dos dados, utilizou-se o indicador de incompletude, assumindo a definição do Center for Diseases Control and Prevention [21] e utilizada por diferentes autores [17, 22, 23, 24, 25]: proporção de dados “ignorados” somado aos campos em branco, em relação ao total de casos notificados (em porcentagem). A categoria “não se aplica” também foi considerada para o cálculo do indicador.

Para análise da incompletude das informações disponíveis nas fichas de notificação dos casos foram selecionadas as variáveis de preenchimento obrigatórios: gestante, sorotipo, classificação final e critério de confirmação/descarte. Além destas, optamos também pela inclusão de variáveis essenciais para a investigação do caso ou para o cálculo de indicadores

epidemiológicos: raça/cor, escolaridade, zona/área de moradia, resultado do exame sorológico – IgM, resultado do exame RT/PCR, resultado do exame imunoenzimático para detecção da glicoproteína NS1, evolução do caso, hospitalização. Para avaliação da incompletude utilizamos o seguinte critério: excelente (incompletude menor de 5%), bom (incompletude entre 5,1% a 9,9%), regular (incompletude entre 10% a 19,9%), ruim (incompletude entre 20% a 49,9%) e muito ruim (incompletude de 50% ou mais) [23].

Na análise das perdas diferenciais e comparação da qualidade dos dados entre gestantes e não gestantes criamos a categoria “omissos no sistema” para todas as variáveis, excetuando-se escolaridade, faixa etária e classificação final.

A exposição em estudo foi “dengue durante a gravidez”, definida como todos os casos confirmados de dengue, independente do critério (clínico-epidemiológico, laboratorial). Como variáveis explicativas utilizamos variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. No Brasil, a confirmação laboratorial dos casos é obrigatória em períodos não epidêmicos, mas pode ser realizada por critério clínico-epidemiológico (clínicos: sintomas como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgias e artralgias; epidemiológico: primeiros casos confirmados laboratorialmente) durante períodos epidêmicos. A confirmação laboratorial é realizada pela positividade para IgM ELISA, detecção de RNA viral via PCR, detecção de antígeno viral NS1 ou cultura viral positiva [13, 15].

Para a análise dos dados utilizamos o programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.

Procedemos à análise descritiva das variáveis por meio de frequência relativa (%) e absoluta (N). Estimamos a prevalência de gestantes entre os casos de dengue em mulheres de idade fértil e investigamos sua associação com características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5%. A força da associação entre a presença de dengue em gestantes e variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos com 95% de confiança. Utilizamos a regressão logística para analisar a associação entre a ocorrência de casos de dengue entre gestantes e cada variável sociodemográfica, epidemiológica, clínica e laboratorial. Incluímos no modelo multivariado as variáveis que apresentaram $p < 0,200$ na análise bivariada. Para avaliar a manutenção das variáveis no modelo ajustado utilizamos o método de eliminação de Backward pelo teste de Wald. Permaneceram no modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,05$. A qualidade do ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Como a base de dados secundários utilizada na elaboração desse estudo é de domínio público e não continha dados pessoais detalhados dos casos, garantindo sua confidencialidade, é dispensada a avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS

As características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue em mulheres em idade fértil estão descritas na TABELA 1. Majoritariamente os casos ocorreram entre mulheres adultas, brancas e pardas, residentes em zona urbana e com baixa escolaridade. A forma clássica da dengue ou dengue sem gravidade foi a mais prevalente (98,4%), com evolução para cura na maioria dos casos (92,3%).

Na série histórica analisada o país vivenciou três grandes epidemias (2008, 2010 e 2016) cujos efeitos não influenciaram a piora ou melhora no indicador incompletude ou na existência de padrões para omissões dos dados. Embora o grupo analisado inclua mulheres com idade superior a 10 anos, para a escolaridade a categoria “não se aplica” representou 23,4% dos casos. A escolaridade “ignorada” também foi elevada (33,1%). Para a confirmação da gestação, a categoria “não se aplica”, que deveria relacionar-se aos casos de mulheres em idade não fértil ou homens registrou 23,1%, quase o mesmo percentual dos casos ignorados (24,2%).

As variáveis “idade”, “área de moradia”, “classificação” e “evolução” tiveram maior percentual de preenchimento. Para as demais, a grande variação nos percentuais de incompletude compromete a qualidade global da informação. As maiores omissões ocorreram nas variáveis antígeno NS1 (54,9%), hospitalização (60,5%) e sorotipo (99,4%) (TABELA 1).

TABELA 1. Variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue em mulheres em idade fértil (n=2.121.582), Brasil, 2007-2017.

Variables	N	%
Education (years of schooling)		
0-4	128735	6.1
4-8	287396	13.5
9-11	392427	18.5
Higher	113461	5.3
Ignored	702544	33.1
Not applicable	497019	23.4
Age Range		
10-19	515549	24.3
20-29	615002	29.0
30-39	551155	26.0
40-49	439876	20.7
Race/color		
White	571596	26.9
Black	81797	3.9
Yellow (Oriental)	19173	0.9
Brown	711652	33.5
Indigenous	5851	0.3
Ignored	498675	23.5
System omission	232838	11.0
Pregnant		
1st trimester	9076	0.4
2nd trimester	11774	0.6
3rd trimester	9101	0.4
Gestational age ignored	5546	0.3
Not pregnant	1082212	51.0

Not Applied	489985	23.1
Ignored	513396	24.2
System omission	492	0.0
Area/area of residence		
Urban	1832660	86.4
Rural	92829	4.4
Periurban	7189	0.3
Ignored	8809	0.4
System omission	180095	8.5
RT-PCR Dosing (Reverse transcription polymerase chain reaction)		
Positive	6684	0.3
Negative	1904	0.1
Inconclusive	382	0.0
Unrealized	1433198	67.6
System omission	679414	32.0
Serology		
Positive	674767	31.8
Negative	19368	0.9
Inconclusive	4147	0.2
Unrealized	1069343	50.4
System omission	353957	16.7
NS1 antigen		
Positive	79076	3.7
Negative	9975	0.5
Inconclusive	371	0.0
Unrealized	868116	40.9
System omission	1164044	54.9
Serotype		
DENV1	8465	0.4
DENV2	915	0.0
DENV3	689	0.0
DENV4	1941	0.1
System omission	2109572	99.4
Case Confirmation/Disposal Criterion *		
Laboratory	751712	35.4
Clinical-epidemiological	1352064	63.7
In research	15540	0.7
System omission	2266	0.1
Hospitalization		
Yes	59199	2.9
No	746271	36.6

System omission	1234505	60.5
Final classification (Ministry of Health categorization)		
Classic Dengue	1413594	66.6
Dengue with complications	18878	0.9
Dengue hemorrhagic fever (DHF)	5066	0.2
Dengue Shock Syndrome (DSS)	211	0.0
Dengue	673624	31.8
Dengue with alarm signs	9459	0.4
Serious Dengue	750	0.0
Case Evolution		
Cured	1957371	92.3
Death by Dengue or other causes	1287	0.1
Ignored	42340	2.0
System omission	120584	5.7

Com relação à qualidade dos dados, a análise por ano variou entre boa (incompletude entre 5,1 a 9,9%) ou regular (incompletude entre 10,0 a 19,9%); entretanto não se observa o mesmo para o período analisado como um todo (2007 a 2017). Para a maioria das variáveis essenciais observou-se grande variabilidade, com classificações variando entre boa (incompletude entre 5,1 a 9,9%) à excelente (incompletude inferior a 5%), predominando, contudo, a incompletude regular (entre 10,0 a 19,9%). Segmentando por grupos, as notificações das gestantes apresentaram menor perda de informação quando comparadas às das mulheres em idade fértil não gestantes. As variáveis raça, zona de moradia e critério de confirmação (FIGURA 2) apresentaram melhor qualidade para gestantes e não gestantes, embora tenham se comportado de forma diferente ao longo dos anos analisados. Sorotipo foi a variável com pior evolução do indicador de qualidade, mostrando perda importante de dados para gestantes em 2016 e para não gestantes entre 2010 a 2016, com classificação variando entre ruim e bom (FIGURA 2).



FIGURA 2: Incompletude (em percentual) das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos notificados de dengue entre gestantes e mulheres não gestantes em idade fértil, Brasil, 2007-2017.

Os casos confirmados de dengue entre gestantes no período analisado corresponderam a a 1,7% do total entre mulheres em idade fértil. Também entre as gestantes a maioria dos casos concentrou-se entre adultas de 20 a 39 anos (70,3%), brancas (32,2%) e pardas (43,3%), moradoras de áreas urbanas (84,3%). Cerca de 60,2% dos casos foram confirmados por critérios clínico-epidemiológicos e a forma clássica da dengue ou dengue sem gravidade foi a mais prevalente nos anos avaliados (97,4%), evoluindo para a cura na maioria dos casos (92,0%). A omissão de dados foi mais comum entre as variáveis essenciais antígeno NS1 (58,1%) e RT-PCR (29,8%), além da hospitalização (58,3%). A variável obrigatória sorotipo mostrou o maior percentual de omissão (98,9%) (TABELA 2).

TABELA 2. Variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais segundo grupo de gestantes (n=35.497) e não gestantes (n=2.086.085) infectadas por dengue, Brasil, 2007-2017.

Variables	Pregnant				p* value
	No		Yes		
	N	%	N	%	
Education (years of schooling)					<0.001
0-4	126293	6.1	2442	6.9	
4-8	280881	13.5	6515	18.4	
9-11	382400	18.3	10027	28.2	
Superior	111137	5.3	2324	6.5	
Ignored	694234	33.3	8310	23.4	
Not applicable	491140	23.5	5879	16.6	
Age Range*					<0.001
10-19	508141	24.4	7408	20.9	
20-29	599011	28.7	15991	45.0	
30-39	542173	26.0	8982	25.3	
40-49	436760	20.9	3116	8.8	
Ethnic Group*					<0.001
White	560158	26.9	11438	32.2	
Black	79736	3.8	2061	5.8	
Yellow (Oriental)	18452	0.9	721	2.0	
Brown	696267	33.4	15385	43.3	
Indigenous	5413	0.3	438	1.2	
Ignored	494741	23.7	3934	11.1	
System omission	231318	11.1	1520	4.3	
Living area/zone*					<0.001
Urban	1802724	86.4	29936	84.3	
Rural	90809	4.4	2020	5.7	
Periurban	7030	0.3	159	0.4	
Ignored	8710	0.4	99	0.3	
System omission	176812	8.5	3283	9.2	
RT-PCR Dosage (Reverse transcription polymerase chain reaction)*					<0.001
Positive	6424	0.3	260	0.7	
Negative	1831	0.1	73	0.2	
Inconclusive	373	0.0	9	0.0	
Unrealized	1408619	67.5	24579	69.2	
System omission	668838	32.1	10576	29.8	
Serology*					<0.001
Positive	662368	31.8	12399	34.9	
Negative	18898	0.9	470	1.3	
Inconclusive	4014	0.2	133	0.4	

Unrealized	1052557	50.5	16786	47.3
System omission	348248	16.7	5709	16.1
NS1 antigen				<0.001
Positive	77957	3.7	1119	3.2
Negative	9655	0.5	320	0.9
Inconclusive	356	0.0	15	0.0
Unrealized	854701	41.0	13415	37.8
System omission	1143416	54.8	20628	58.1
Serotype*				<0.001
DENV1	8196	0.4	269	0.8
DENV2	859	0.0	56	0.2
DENV3	675	0.0	14	0.0
DENV4	1886	0.1	55	0.2
System omission	2074469	99.4	35103	98.9
Case Confirmation/Disposal Criterion *				<0.001
Laboratory	737979	35.4	13733	38.7
Clinical-epidemiological	1330707	63.8	21357	60.2
In research	15195	0.7	345	1.0
System omission	2204	0.1	62	0.2
Hospitalization*				<0.001
Yes	57270	2.9	1929	5.6
No	733849	36.6	12422	36.1
System omission	1214408	60.6	20097	58.3
Final classification (Ministry of Health categorization) *				<0.001
Classic Dengue	1390581	66.7	23013	64.8
Dengue with complications	18396	0.9	482	1.4
Dengue hemorrhagic fever (DHF)	4914	0.2	152	0.4
Dengue Shock Syndrome (DSS)	201	0.0	10	0.0
Dengue	662047	31.7	11577	32.6
Dengue with alarm signs	9224	0.4	235	0.7
Serious Dengue	722	0.0	28	0.1
Final Classification (recategorized) *				<0.001
Dengue	2052628	98.4	34590	97.4
Dengue with complications	33457	1.6	907	2.6
Case evolution*				<0.001
Cured	1924719	92.3	32652	92.0
Death by Dengue or other causes	1217	0.1	70	0.2
Ignored	41543	2.0	797	2.2
System omission	118606	5.7	1978	5.6

*p-values from Pearson's chi-square test

Após análise multivariada, todas as variáveis em estudo permaneceram significativamente associadas à dengue na gestação. Na análise bruta, o desfecho “dengue durante a gravidez” associou-se de forma positiva à escolaridade inferior a onze anos de estudo, ser adulta jovem (20 a 29 anos) e residir em área periurbana, constituindo fator de risco para a arbovirose em gestantes. Residir em área rural também se mostrou associado ao desfecho após ajuste. Ressaltamos que mulheres indígenas apresentaram 4 vezes mais chance de serem gestantes

infectadas por dengue. Gestantes com dengue tiveram 1,6 vezes mais chance de serem infectadas pelo sorotipo 2, o responsável pelas formas mais graves da doença. Em relação à evolução dos casos, gestantes com dengue apresentam quase duas vezes mais chance de óbitos do que de cura. Todas essas associações permaneceram significativas após análise ajustada (TABELA 3).

Analizando especificamente as categorias implicadas na qualidade dos dados (“não se aplica”, “ignorado” e “omissos”), para as variáveis escolaridade, raça, dosagem de RT-PCR e hospitalização, a chance da notificação apresentar omissão de dados foi menor em gestantes do que entre não gestantes. Ao contrário, as variáveis evolução, zona de residência, sorologia, antígeno NS1, critério de confirmação, demonstraram estar associadas à maior chance de omissão entre gestantes do que entre não gestantes, configurando fator de risco para a qualidade de dados no primeiro grupo (TABELA 3).

TABELA 3. Análise bruta e ajustada de fatores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à dengue na gestação, Brasil, 2007-2017.

Variables	Crude Analysis		Adjusted Analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Education (years of schooling)		0.000		<0.001
0-4	Reference		Reference	
4-8	1.200 (1.145-1.257)		1.112 (1.060-1.166)	
9-11	1.356 (1.297-1.418)		1.147 (1.096-1.201)	
Superior	1.081 (1.021-1.145)		0.911 (0.859-0.967)	
Ignored	0.619 (0.592-0.648)		0.800 (0.762-0.841)	
Not applicable	0.619 (0.590-0.649)		0.841 (0.799-0.885)	
Age Range		0.000		<0.001
10-19	Reference		Reference	
20-29	1.831 (1.781-1.883)		1.878 (1.825-1.933)	
30-39	1.136 (1.102-1.172)		1.154 (1.118-1.191)	
40-49	0.489 (0.469- 0.510)		0.498 (0.477-0.520)	
Ethnic Group		0.000		<0.001
White	Reference		Reference	
Black	1.266 (1.207-1.327)		1.257 (1.197-1.320)	
Yellow (Oriental)	1.914 (1.772-2.066)		1.930 (1.785-2.086)	
Brown	1.082 (1.056-1.109)		1.077 (1.050-1.105)	
Indigenous	3.963 (3.589-4.376)		4.283 (3.863-4.749)	
Ignored	0.389 (0.375-0.404)		0.483 (0.463-0.504)	
System omission	0.322 (0.305-0.340)		0.380 (0.357-0.403)	
Case evolution*		0.000		<0.001
Cured	Reference		Reference	
Death by Dengue or other causes	1.789 (1.384-2.312)		1.789 (1.384-2.312)	
Ignored	1.488 (1.382-1.603)		1.488 (1.382-1.603)	
System omission	1.068 (1.017-1.122)		1.068 (1.017-1.122)	
Living área		0.000		<0.001
Urban	Reference		Reference	
Rural	1.340 (1.208-1.402)		1.123 (1.071-1.176)	
Periurban	1.362 (1.163-1.594)		1.250 (1.066-1.467)	
Ignored	0.684 (0.561-0.835)		1.062 (0.863-1.306)	
System omission	1.118 (1.078-1.160)		1.296 (1.247-1.346)	
RT-PCR Dosage (Reverse transcription polymerase chain reaction)*		0.000		<0.001
Positive	Reference		Reference	

Negative	0.985 (0.756-1.284)	0.923 (0.662-1.288)
Inconclusive	0.596 (0.304-1.168)	0.699 (0.346-1.414)
Unrealized	0.431 (0.381-0.488)	0.679 (0.545-0.846)
System omission	0.391 (0.345-0.443)	0.565 (0.453-0.705)
Serology	0.000	<0.001
Positive	Reference	Reference
Negative	1.329 (1.210-1.458)	1.410 (1.275-1.559)
Inconclusive	1.770 (1.488-2.106)	1.537 (1.277-1.852)
Unrealized	0.852 (0.832-0.872)	1.024 (0.958-1.093)
System omission	0.876 (0.849-0.904)	1.198 (1.119-1.282)
NS1 antigen	0.000	<0.001
Positive	Reference	Reference
Negative	2.309 (2.036-2.619)	1.923 (1.671-2.212)
Inconclusive	2.935 (1.745-4.937)	1.916 (1.088-3.374)
Unrealized	1.093 (1.028-1.163)	1.112 (1.025-1.207)
System omission	1.257 (1.183- 1.335)	1.308 (1.206-1.419)
Serotype*	0.001	<0.001
DENV1	Reference	Reference
DENV2	1.986 (1.477-2.671)	1.609 (1.161-2.231)
DENV3	0.632 (0.367-1.088)	0.601 (0.346-1.044)
DENV4	0.889 (0.662-1.193)	1.016 (0.748-1.380)
System omission	0.516 (0.456-0.582)	0.836 (0.684-1.020)
Case Confirmation/Disposal Criterion	0.000	<0.001
Laboratory	Reference	Reference
Clinical-epidemiological	0.862 (0.844-0.881)	0.902 (0.846-0.962)
In research	1.220 (1.095-1.359)	1.046 (0.921-1.189)
System omission	1.512 (1.174- 1.947)	1.296 (1.002-1.676)
Hospitalization	0.000	<0.001
Yes	Reference	Reference
No	0.503 (0.479-0.528)	0.582 (0.551-0.615)
System omission	0.491 (0.469-0.515)	0.533 (0.505-0.563)

DISCUSSÃO

A perda de informações decorrente da incompletude das variáveis das fichas de notificação dos casos de dengue implica na subutilização deste sistema [26], reduzindo sua função de geração de informação confiável para o planejamento em saúde. Tal fato pode ser particularmente importante na vigência de múltiplas epidemias, onde informações qualificadas podem subsidiar a tomada de decisão, evitando a evolução para formas graves das doenças, como no caso do diagnóstico diferencial entre Respiratória Aguda Grave, COVID-19 e dengue, ou distinção entre dengue grave e condições obstétricas comuns como hemoconcentração [15, 27].

A dengue é uma doença multifatorial, regulada por microperturbações causadas e mantidas pela ação humana (como ocupação urbana desordenada e deficiente infraestrutura sanitária) [28]. As condições ecológicas que favorecem sua transmissão, como temperatura e regime de chuvas, por exemplo, também têm sido listadas entre os principais causadores da emergência de agentes infecciosos cuja agressividade está cada vez mais implicada em pandemias [1, 29].

Considerando que a arbovirose é uma doença determinada pela inter-relação entre vírus, vetores, humanos e espaço geográfico ambiental [28], a notificação completa dos casos pode produzir direcionamentos importantes sobre os determinantes sociais, ambientais e clínicos da doença. Dessa forma, a interoperabilidade e a integração entre o sistema de notificação da

dengue com outros sistemas de informação, como os hospitalares, a exemplo do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIHSUS), pode favorecer a vigilância da arbovirose pela redução da subnotificação, da fragmentação e dispersão das informações sobre os usuários do sistema de saúde em diversas bases de dados, facilitando o acesso e o manejo das informações [30, 31].

Embora possa ser considerado um sistema representativo da situação epidemiológica do país [32], a incompletude de dados tem sido um problema recorrente não somente para dengue [25, 32], mas para outras doenças (negligenciadas ou não) como doença de chagas [33], tuberculose [31, 34], febre tifóide [35], câncer [24] e outros sistemas de mortalidade [23, 36].

A sobrecarga dos profissionais notificadores (especialmente durante epidemias) e ausência de treinamento tem sido apontadas como as principais causas da subnotificação em sistemas de informação [23,35,37]. As variáveis socioeconômicas, importantes para o monitoramento da desigualdade social nos territórios, tem sido particularmente negligenciadas [23, 25, 36].

A escolaridade, associada à maior chance de morte por dengue devido ligação com desvantagens sociais (acesso à informação e serviços de saúde) [38], tem sido pouco utilizada em estudos devido sua incompletude elevada em todo o território brasileiro [23].

Essencial para a avaliações de recorte étnico-racial, omissões na variável raça/cor podem ocorrer porque a classificação individual é considerada bastante subjetiva [33, 39]. A etnia mostra-se associada à mortalidade por dengue, especialmente quando considerada como um co-determinante de condições socioeconômicas desfavoráveis, o que pode estar associado posição social precarizada e menor oportunidade de acesso a serviços de saúde [40, 41]. O mesmo raciocínio se aplica para a variável zona/área de moradia.

Consideradas entre os grupos especiais, as gestantes devem ter seus casos confirmados laboratorialmente por sorologia ou isolamento viral em qualquer cenário epidêmico [13], o que não ocorreu neste estudo, onde a maioria foi confirmada apenas por critério clínico-epidemiológico. A confirmação majoritária dos casos por estes critérios - embora prevista pelo Ministério da Saúde durante períodos epidêmicos [13] - associada à subnotificação de informações laboratoriais pode dificultar o entendimento da situação epidemiológica local. O conhecimento do sorotipo circulante, conjuntamente com a diferenciação da ocorrência de infecções primárias e secundárias via anticorpos IgM e IgG é importante para o monitoramento da propagação da epidemia, bem como para identificação dos riscos de formas graves da dengue [42], o que é particularmente importante para grupos vulneráveis. Ademais, a seleção do tipo de teste diagnóstico pode revelar indícios da qualidade da assistência em saúde, dado que sua seleção é determinada pelo tempo de apresentação de sintomas [13]. Neste contexto, a garantia do acompanhamento oportuno do caso, além de prevenir a evolução da doença para sua forma grave, pode favorecer o aumento da captura dos testes mediante garantia da sua realização em tempo oportuno e preenchimento adequado da ficha de notificação nas unidades de saúde.

Mesmo sendo reconhecido que gestantes tenham maior chance de serem hospitalizadas e de morrerem em decorrência da dengue [8, 15, 43, 44, 45], encontramos também cenário desfavorável para o acompanhamento dos casos após notificação da infecção, com omissão de

dados de hospitalização para aproximadamente metade dos casos em ambos os grupos avaliados. A imunossupressão própria da gestação, embora fisiológica, parece estar relacionada ao desencadeamento das formas hemorrágicas e graves da doença. A evolução para formas graves também pode estar relacionada ao acompanhamento pré-natal de baixa qualidade, uma vez que manifestações clínicas da dengue podem ser confundidas com alterações fisiológicas da gravidez, como hemoconcentração [9,10,11,13,14].

Como limitações do estudo, podemos citar a inclusão de casos confirmados com base nos critérios clínico e clínico-epidemiológico, o que embora seja uma orientação do Ministério da Saúde Brasileiro durante períodos epidêmicos (excetuando-se grupos especiais como o das gestantes) [13], não exclui a possibilidade de inclusão de casos erroneamente classificados como dengue. Além disso, como os dados individuais de notificação não estão disponíveis para confirmação, a inclusão errônea de não gestantes notificadas como gestantes (mulheres fora do período fértil ou mesmo homens) ou de gestantes notificadas como não gestantes também não pode ser excluída.

CONCLUSÃO

Embora a qualidade das notificações dos casos de dengue no Brasil tenha mostrado limitações decorrentes da sua incompletude, os fatores associados à infecção pela arbovirose no grupo de gestantes mostra a potencialidade deste sistema para o monitoramento da morbimortalidade da doença, considerando sua multifatorialidade.

A maior vulnerabilidade das gestantes exige um sistema de vigilância que garanta a confiabilidade das informações disponíveis e a vigilância adequada de alterações no perfil de morbimortalidade da arbovirose neste grupo. Devido ao reconhecido efeito das condições de vida na manutenção da saúde materna, garantir a melhoria da notificação pode aumentar a importância deste sistema de notificação como instrumento de intercomunicação profissional sobre a trajetória das mulheres em idade fértil no sistema de saúde. Além disso, também pode aprimorar esse sistema como fonte de monitoramento dos Determinantes Sociais da Saúde, diretamente associados às epidemias de dengue.

Assim, recomenda-se que sejam realizadas avaliações periódicas do sistema de informação, garantindo que seu funcionamento seja monitorado de forma eficiente e eficaz, além do treinamento crítico e contínuo de todos os envolvidos no preenchimento das notificações e na gestão da informação em saúde.

REFERÊNCIA

1. J Spiegel, S Bennet, L Hattersley, MH Hayden, P Kittayapong, S Nalim *et al.* Barriers and Bridges to Prevention and Control of Dengue: The Need for a Social–Ecological Approach. *EcoHealth*, 2 (2005), pp. 273–290, 10.1007 / s10393-005-8388-x

2. LB Nascimento, CM Siqueira, GE Coelho, JB Siqueira Júnior. Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015, *Epidemiol. Serv. Saude* 26 (2017), pp. 433-442, <https://doi.org/10.5123/s1679-49742017000300002>
3. MAF Mahmud, MHA Mutalip, NA Lodz, EN Muhammad, N Yoep, MH Hashim *et al.* Environmental management for dengue control: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 9 (2019), 026101, 10.1136/bmjopen-2018-026101, 31097485; PMC6530300
4. PJ Hotez, RT Fujiwara. Brazil's Neglected Tropical Diseases: An Overview and a Report Card. *Microbes and Infection*, 16 (2014), pp. 60-616. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.07.006>
5. CAP Almeida. Geospacial analysis of the cases of dengue and its relation with socio-environmental factors in Bayeux–PB. *Hygeia*, 13 (2017), pp. 71-86. <https://doi.org/10.14393/Hygeia132606>
6. VEM Araújo, JMT Bezerra, FF Amâncio, VMA Passos, M Carneiro. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol*, 20 (2017), pp. 205-216. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050017>
7. MG Teixeira, MCN Costa, F Barreto, ML Barreto. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 25 (2009), pp.7-18, <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300002>
8. HAC Feitoza, S Koifman, RJ Koifman, V Saraceni, Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012. *Cad Saude Publica*, 33 (2017), e00178915, <https://doi.org/10.1590/0102-311x00178915>
9. SLC Maroun, RCC Marliere, RC Barcellus, CN Barbosa, JRM Ramos, MEL Moreira. Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr*, 84 (2008), pp. 556-559, <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000700014>
10. AKM Mota, AL Miranda-Filho, V Saraceni, S Koifman. Maternal mortality and impact of dengue in Southeast Brazil: an ecological study, 2001-2005. *Cad. Saúde Pública*, 28 (2012), pp.1057-1066, <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000600005>
11. P Agrawal, R Garg, S Srivastava, U Verma, Rani R, Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India. *Indian Journal of Clinical Practice*, 24 (2014), pp. 1053-1056, https://www.researchgate.net/publication/281085233_Pregnancy_Outcome_in_Women_with_Dengue_Infection_in_Northern_India/
12. N Singla, S Arora, P Goel, J Chander, A Huria, Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other existing co-infections. *Asian Pac J Trop Med*, 8 (2015), pp. 206-208, [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60316-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60316-3)
13. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança, Brasil (2016a), <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf/> (accessed on 09 November 2020).
14. DH Kanakalatha, S Radha, B Nambisam, Maternal and fetal outcome of dengue fever during pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 5 (2016), pp. 3959-3964, <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20163871>

15. ES Paixão, K Harron, O Campbell, MG Teixeira, MCN Costa, ML Barreto *et al*, Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Scientific Reports*, 8 (2018), 9938, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28387-w>
16. 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, <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/25/Portaria-n---2014-de-17--Fevereiro-2016.pdf> (accessed on 09 November 2020).
17. DA Barbosa, AMF Barbosa. Evaluation of viral hepatitis database completeness and consistency in the state of Pernambuco, Brazil, 2007-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 22 (2013), pp. 49-58, <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100005>
18. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. World Health Organization, 1997, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41988> (accessed on 15 June 2020).
19. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 2009, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188> (accessed on 20 June 2020).
20. J Barniol, R Gaczkowski, EV Barbato, RV Cunha, D Salgado, E Martínez *et al*. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.*, 106 (2011), <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-106>
21. Center for Diseases Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 50 (2001), pp. 1-35, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>
22. HHP Duarte, EB França. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*, 40 (2006), pp. 134-142, <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000100021>
23. DE Romero, CB Cunha. Quality of socioeconomic and demographic data in relation to infant mortality in the Brazilian Mortality Information System (1996/2001). *Cad. Saúde Pública*, 22 (2006), pp. 673- 684, <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006000300022>
24. IV Pinto, DN Ramos, MCE Costa, CBT Ferreira, MS Rebelo. Completeness and consistency of data in hospital-based cancer registries in Brazil. *Cad. Saúde Colet*, 20 (2012), pp.113-20, <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-644872/> (accessed on 12 October 2020).
25. CA Marques, MM Siqueira, FB Portugal, Assessment of the lack of completeness of compulsory dengue fever notifications registered by a small municipality in Brazil. *Cien Saude Colet*, 25 (2020), pp. 891-900, <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020253.16162018>
26. M Carabali, GI Jaramillo-Ramirez, VA Rivera, NJM Possu, BN Restrepo, K Zinszer. Assessing the reporting of Dengue, Chikungunya and Zika to the National Surveillance System in Colombia from 2014–2017: A Capture-recapture analysis accounting for misclassification of arboviral diagnostics. *PLoS Negl Trop Dis* 15 (2021), e0009014, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009014>
27. A Wilder-Smith, H Tissera, EE Ooi, J Coloma, TW Scott, DJ Gubler. Preventing Dengue Epidemics during the COVID-19 Pandemic. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103 (2021), pp. 570-571, from <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/2/article-p570.xml>

28. CS Farias, JS Souza. Determinants of dengue in the amazon context: A geographic overview of the disease environment in Acre. *Hygeia*, 12 (2016), pp. 1-12, <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/31560> (accessed on 12 October 2020).
29. AS Fauci, DM Morens. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med*, 374 (2016), pp.601-604, 10.1056 / NEJMp1600297
30. SA Bittencourt, LAB Camacho, MC Leal. Hospital Information Systems and their application in public health. *Cad. Saúde Pública*, 22 (2006), pp.19-30, <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000100003>
31. MS Rocha, P Bartholomay, MV Cavalcante, FC Medeiros, SB Codenotti, DM Pelissari *et al.* Notifiable Diseases Information System (SINAN): main features of tuberculosis notification and data analysis. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 19 (2020), e2019017, <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000100009>
32. JR Barbosa, JCS Barrado, ALSA Zara, JB Siqueira Júnior. Evaluation of the Dengue Epidemiological Surveillance System data quality, positive predictive value, timeliness and representativeness, Brazil, 2005-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde* 24 (2015), pp. 49-58, <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000100006>
33. OF Muguande, ML Ferraz, E França, ED Gontijo. Evaluation of the quality System of Epidemiological Surveillance of Acute Chagas Disease in Minas Gerais, 2005-2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 20 (2011), pp. 317-25, <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000300006>
34. GDM Silva, P Bartholomay, OG Cruz, LP Garcia. Evaluation of data quality, timeliness and acceptability of the tuberculosis surveillance system in Brazil's micro-regions. *Cien Saude Colet*. 22 (2017), pp. 3307-3319, <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320172210.18032017>
35. MEP Oliveira, MRAL Soares, MCN Costa, ELA Mota. Assessment of completion of typhoid fever notification forms registered at Sinan by health services in the State of Bahia. *Epidemiol Serv Saúde*, 18 (2009), pp. 219-226, <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742009000300004>
36. LJP Marques, CM Oliveira, CV Bonfim. Assessing the completeness and agreement of variables of the Information Systems on Live Births and on Mortality in Recife-PE, Brazil, 2010-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 25 (2016), pp. 849-854, <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400019>
37. ETS Helena, MB Rosa. Quality assessment of death related data of under one year old infants in Blumenau, 1998. *Rev Bras Saúde Mater Infant*, 3 (2003), pp. 75-83, <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292003000100010>
38. GH Moraes, EF Duarte, EC Duarte. Moraes GH, Duarte EF, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.*, 88 (2013), pp. 670-676, 10.4269 / ajtmh.11-0774
39. SB Halstead. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev Panam Salud Publica*, 20 (2006), pp. 407-415, 10.1590 / s1020-49892006001100007
40. RM Braz, PTR Oliveira, AT Reis, NMS Machado, Evaluation of the race/color variable completeness in the national health information systems for the measuring of ethnic-racial inequality in indicators used by the Performance Index of the Brazilian Unified Health System. *Saúde debate*, 37 (2013), pp. 554-562, <https://doi.org/10.1590/S0103-11042013000400002>

41. M Carabali, LM Hernandez, MJ Arauz, V Ridde. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infectious Diseases*, 15 (2015), p. 301, <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1058-x>
42. JRC Lima, MZ Rouquayrol, MRM Callado, MIF Guedes, C Pessoa. Interpretation of the presence of IgM and IgG antibodies in a rapid test for dengue: analysis of dengue antibody prevalence in Fortaleza City in the 20th year of the epidemic. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45 (2), 163-167. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000200005>
43. I Adam, AM Jumaa, HM Elbashir, MS Karsany. Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, eastern Sudan. *Virology*, 7 (2010), <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-153>
44. S Kariyawasam, H Senanayake. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J. Infect. Dev. Ctries* 4 (2010), pp. 767-75, <https://doi.org/10.3855/jidc.908>
45. CR Machado, ES Machado, RD Rohloff, M Azevedo, DP Machado, RB Oliveira *et al.* Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 7 (2013), e2217, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002217>

7.2 Artigo original 2: MODELO MULTIDIMENSIONAL DA TRANSMISSIBILIDADE DE ARBOVIROSES ENTRE GESTANTES: UMA PROPOSTA BASEADA EM MACRO E MICRODETERMINANTES

RESUMO

O objetivo do artigo foi propor um modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à transmissibilidade das arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil. Considerou-se as doenças sob as perspectivas ambiental, humana e vetorial na definição de estados de vulneração e dos seus consequentes riscos. A visão ampliada das inter-relações entre os diferentes determinantes da transmissibilidade visa o entendimento dos fenômenos a partir de suas vinculações para superação de propostas tradicionais lineares de controle vetorial. Por também ser um modelo compreensivo, o modelo pode ser útil pedagogicamente para o delineamento de novas tecnologias e indicadores que apoiem o monitoramento de cenários locais e políticas intersetoriais em níveis mais abrangentes.

KEYWORDS: arbovírus, dengue, zika, gestante, vulneração, determinantes sociais da saúde

1. INTRODUÇÃO

A gestação é um período de grande vulnerabilidade devido adaptações hormonais e alterações no contexto familiar e social (CARDOSO *et al*, 2021). Todavia, diariamente centenas de mulheres morrem por causas evitáveis relacionadas à gestação e ao parto no mundo, como infecções, hemorragias e hipertensão decorrente de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (PAO/WHO, 2021).

Durante epidemias este cenário pode ser agravado pela necessidade de alocação de recursos para mitigação dos seus efeitos. Ainda que em tais situações o senso de urgência e de prioridades possam predominar, não é incomum a percepção de que as necessidades de gestantes e de seus bebês sejam menos importantes (RENFREW *et al*, 2020). A negligência dos serviços básicos de saúde como cuidados preventivos e de saúde pré e pós-natal resulta em dificuldade de acesso que cursa com aumento nas taxas de natimortalidade e mortalidade materna (RENFREW *et al*, 2020; ROBERTON *et al*, 2020; TAKEMOTO *et al*, 2021).

A transmissão de doenças e a disseminação de processos epidêmico-pandêmicos, notadamente de doenças transmitidas por vetores como as arboviroses, tem forte ligação com a ação humana sobre o meio ambiente e com os determinantes sociais da saúde (BARCELLOS *et al*, 2005; MENDONÇA *et al*, 2009; KIKUTI *et al*, 2015; MAHARAJAN *et al*, 2020; NERY Jr. *et al*, 2021). Exemplificando esta afirmação, o surgimento do Zika vírus (ZIKV), associado ao vírus Chikungunya (CHIKV), sugere novo regime de transmissão de arbovírus pela intensificação de fatores ambientais e sociais já imputados às epidemias causadas pelo Dengue vírus (DENV)

(ALI *et al*, 2017). Além disso, a distribuição incomum e desigual dos casos de microcefalia nas diferentes regiões do Brasil durante a epidemia de 2015-2016 trouxe indícios de que outros fatores poderiam estar se somando à ação do ZIKV na produção de desfechos adversos (CAMPOS *et al*, 2018).

As arboviroses transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti* (MESSINA *et al.*, 2015) são produto da adaptação deste vetor ao espaço urbano (OLIVEIRA; CAPRARA, 2019). A possibilidade de ocorrência de viremias ou alterações imunológicas com implicações ainda mais severas decorrente da co-circulação simultânea de arbovírus transmitidos (DONALISIO *et al*, 2017) já é discutida a partir do registro dos casos associados às formas graves destas doenças, em ascendência entre grupos vulneráveis (TEIXEIRA *et al*, 2009; SINGLA *et al*, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Os efeitos das arboviroses durante a gestação são variados. A dengue tem sido associada a hemorragias, prematuridade, baixo peso ao nascer e em especial ao aumento acentuado do risco de morte materna (PAIXÃO *et al*, 2018). A zika, por sua vez, desde sua detecção em 2015, foi alçada à posição de preocupação mundial pelos dramáticos resultados na saúde infantil, como aumento da incidência de microcefalia e posterior ligação à síndrome congênita (DEHLENDORF *et al.*, 2017).

Considerando a afirmação da Organização Mundial de Saúde sobre a impossibilidade de extinção do mosquito *Aedes aegypti*, a necessidade de preparar os sistemas de saúde para o enfrentamento de novas ondas epidêmicas (WHO, 2016) e necessidade de saúde específicas de gestantes, o objetivo deste trabalho foi propor um modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à transmissibilidade das arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil.

2. BACKGROUND

Considerada uma doença endêmica ou pandêmica reemergente, a dengue ocorre praticamente em todas as regiões tropicais ou subtropicais do planeta e embora sua incidência tenha crescido dramaticamente nas últimas décadas, muitos casos ainda são subnotificados ou diagnosticados erroneamente como outras doenças febris devido sua forma assintomática ou leve e autogerenciada (CDC, 2019).

Apesar da mortalidade causada pela doença ser 99% evitável (CARABALI *et al.*, 2015), a gravidade da infecção pelo DENV pode ser determinada por alguns fatores de risco como hiperendemicidade, o que aumenta a probabilidade de infecções secundárias e de ocorrência de cepas mais virulentas; idade; status imune e nutricional; predisposição genética; presença de infecções secundárias e doenças crônicas; dentre outros (MOTA *et al.*, 2012).

No Brasil, entre 2000 e 2015, a taxa de mortalidade por dengue aumentou 500,0%, passando de 0,04 a 0,24 óbitos por 100.000 habitantes. Apesar da natureza aguda e da baixa taxa de mortalidade, a dengue apresenta grande contribuição para a perda de anos saudáveis de vida no

Brasil, que em 2015 correspondeu a 44.948 anos (ARAÚJO *et al.*, 2015). A ocorrência de mais de 40 mil casos de gestantes no Brasil no período de 2007 a 2015 evidencia a carga que a arbovirose apresenta para o grupo. A incidência entre gestantes é superior a da população geral e a letalidade foi superior a da população de mulheres em idade fértil não gestantes (NASCIMENTO *et al.*, 2017; PAIXÃO *et al.*, 2018; EINLOFT *et al.*, 2021), com maior risco de óbito no terceiro trimestre de gestação (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Embora a infecção pelo ZIKV não seja considerada no momento uma emergência de interesse internacional, a doença configurou em passado recente um dos maiores desafios para a saúde pública global pela sua rápida disseminação e seu grave impacto na saúde fetal e infantil (MAHARAJAN *et al.*, 2020). O pico de infecção pelo vírus nas Américas ocorreu em 2016 e desde então, 87 países registraram evidências de transmissão autóctone; desses, todos guardam potencial para ressurgimento ou reintrodução da doença (MARTINS *et al.*, 2021). A epidemia brasileira de zika apresentou aspectos singulares que ainda hoje são objeto de estudo. Em 2016, até a SE 32 (3/1/2016 a 13/8/2016), foram registrados 196.976 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país (taxa de incidência de 96,3 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.277 municípios. Destes, 132.524 (67,3%) foram notificados em mulheres dos quais 96.494 (72,8%) em mulheres em idade fértil (faixa etária de 10 a 49 anos). Nesse mesmo período, foram notificados 16.264 (16,9%) casos prováveis em gestantes no Brasil (BRASIL, 2016).

O aumento de aproximadamente 20 vezes no número total de casos de microcefalia congênita entre 2014 a 2015 (CAMPOS *et al.*, 2018) e a propagação dos casos de forma não uniforme entre as regiões foram os achados mais contundentes, sendo as maiores taxas de anomalias congênitas registradas na região Nordeste (69,5% dos casos de Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika entre 2015 a 2017).

Antes do surto de ZIKV no Brasil, nenhum caso relacionado à microcefalia-zika havia sido relatado (CAMPOS *et al.*, 2018). Dados epidemiológicos mostraram prevalência significativa em estados onde a desnutrição é mais frequente, particularmente em contextos de limitado acesso a componentes alimentares mais caros, como alimentos ricos em proteína (CAMPOS *et al.*, 2018; BARBEITO-ANDRÉS *et al.*, 2020; NERY *et al.*, 2021). Outros estudos associam as variações nas prevalências a fatores ambientais e sociais como baixa renda e escolaridade, problemas de infraestrutura e saneamento, co-infecções e exposições anteriores a outros arbovírus, entre outros (CAMPOS *et al.*, 2018; NERY *et al.*, 2021).

Ainda que os fatores determinantes da transmissibilidade da dengue e da zika atinjam a todos os grupos sociais, as mulheres constituem o grupo mais afetado (PAHO, 1994; BRASIL, 2016; OLIVEIRA; CAPRARA, 2019; MENEZES *et al.*, 2021). O *Aedes aegypti* circula especialmente intradomicílio e peridomicílio, locais frequentados preferencialmente por estas durante o dia (OLIVEIRA; CAPRARA, 2019). Gestantes e indivíduos obesos parecem ser mais “atrativos” às picadas do vetor pela maior produção de CO₂ (LUCARELLI *et al.*, 2018).

Aumentando o desafio de lidar com infecções causadas pelo DENV e pelo ZIKV, a ausência de sintomas específicos que as distingam de outras doenças virais pode retardar a busca por serviços de saúde e aumentar a subnotificação de casos (MAHARAJAN *et al.*, 2020). A possibilidade de subnotificação decorrente do subdiagnóstico causado pela ambiguidade dos

achados clínicos e das alterações fisiológicas da gravidez também tem sido estudado (SINGLA *et al.*, 2015). Quadros clínicos fisiológicos normais da gravidez (taquicardia, hipotensão postural, hemoconcentração) e pré-eclâmpsia podem mascarar sintomas da dengue grave, podendo resultar em choque hipovolêmico e morte (SINGLA *et al.*, 2015; MOTA *et al.*, 2012; PAIXÃO *et al.*, 2018). Dada a gravidade da situação, já se discute a necessidade de considerar a inclusão de gestantes em políticas de controle da dengue como população de risco (PAIXÃO *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

3. MÉTODOS

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil, sob o número 2.705.484 e seguiu as recomendações da resolução N°. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Desenho do estudo

Realizamos um estudo ecológico, focalizado entre os anos de 2015 a 2017 (período da Tríplice Epidemia brasileira de Dengue, Zika e Chikungunya). A população estudada foi constituída por mulheres infectadas pelas arboviroses Dengue e Zika durante o período gestacional, residentes em seis municípios da mesorregião da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil (Cataguases; Juiz de Fora; Manhuaçu; Ponte Nova; Ubá; Viçosa). Os municípios foram selecionados pela existência e operacionalidade dos serviços de vigilância. Os casos autóctones deveriam ser confirmados segundo os critérios do Ministério da Saúde do Brasil (critério laboratorial por PCR, NS1, IgM ou IgG ou clínico-epidemiológico) (BRASIL, 2019) e encerrados no referido sistema (n=57).

As participantes foram recrutadas via Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) municipal, sistema que realiza a vigilância de doenças infecciosas no Brasil. Os casos poderiam ter ocorrido em qualquer trimestre gestacional, mas deveriam ser confirmados segundo critério do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). Os casos também deveriam ser urbanos, autóctones e encerrados no referido sistema de informação (FIGURA 1).

O SINAN também subsidiou informações epidemiológicas individuais, via ficha de notificação.

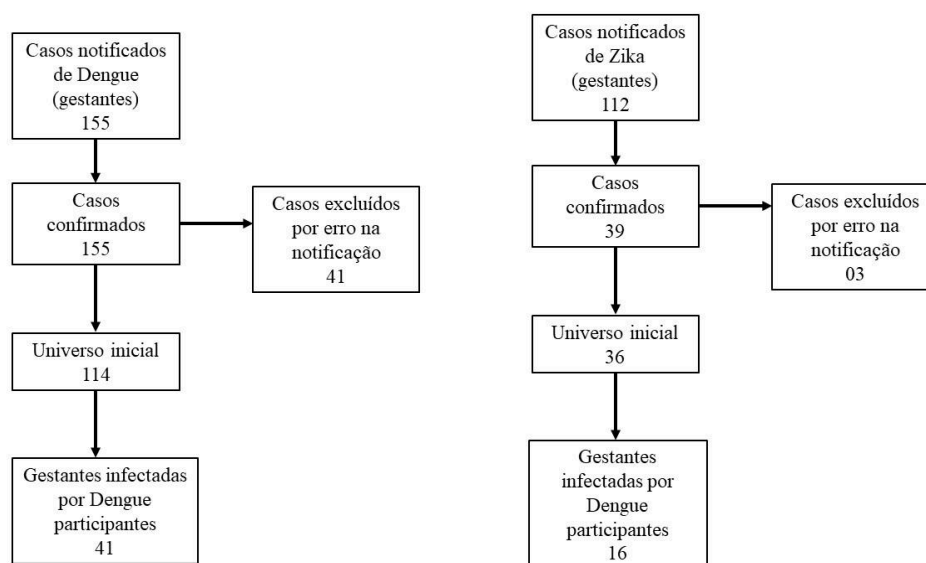


FIGURA 1. Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue e zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017.

Os dados primários referentes às condições obstétricas, de saúde, sociodemográficas e do ambiente social das 57 gestantes participantes foram coletados em entrevistas domiciliares utilizando questionário semiestruturado, entre dezembro de 2018 a dezembro de 2019. As perdas decorreram de mudança de endereço ou de contato telefônico, o que inviabilizou o convite à participação do estudo. Não houve perdas decorrentes de recusas à participação. Consideramos como “desfecho adverso” os eventos negativos à saúde materna ou da criança no momento imediato ao parto, decorrente da infecção materna por dengue ou zika durante a gestação (QUADRO SUPLEMENTAR 1). Dados secundários referentes à notificação dos casos das participantes foram coletados via SINAN municipal.

Partindo do total de casos confirmados entre gestantes registrados no SINAN dos municípios estudados (N=194), foram considerados o endereço completo (rua, número, CEP, bairro), informado pela ficha de notificação. Os mesmos foram georreferenciados na malha cartográfica dos municípios utilizando a técnica de interseção entre os pontos representando os domicílios das gestantes com os polígonos representantes dos setores censitários para estimar a relação caso/região. Do total inicial foi possível identificar o endereço do período de infecção de 190 gestantes, utilizados nas análises que envolveram setores censitários.

Para a caracterização do entorno dos setores censitários onde houve registro de caso de infecção entre gestantes foram utilizados dados secundários provenientes da base de dados georreferenciados do Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). A base de dados foi utilizada para o levantamento das informações do entorno das residências, ambiente doméstico e situação socioeconômica. Os dados dos setores censitários foram associados aos endereços de residência das gestantes por meio da geolocalização. Para este processamento de dados e visualização utilizamos o programa QGIS desktop, versão 3.16.7. De acordo com IBGE (2010), setor censitário é a unidade territorial de controle cadastral

da coleta de dados para censo demográfico, constituída por áreas contíguas, respeitando-se os limites da divisão político-administrativa dos quadros urbano e rural legal e de outras estruturas territoriais de interesse, além dos parâmetros de dimensão mais adequados à operação de coleta.

Variáveis atmosféricas referentes à temperatura, pluviosidade, umidade e altitude médias de cada município foram coletadas por meio da base de dados do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET).

Análise dos dados

Procedemos à análise descritiva das variáveis por meio de frequência relativa (%) e absoluta (N). Para verificar a associação entre infecção por arbovirose na gestação e os determinantes sociais e ambientais da transmissibilidade realizamos regressão logística. O desfecho considerado foi setor com registro de gestante infectada por dengue ou zika. A força da associação entre a presença de arboviroses em gestantes e variáveis explicativas foi avaliada por Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos com 95% de confiança. O critério de relevância epidemiológica também foi considerado para inclusão das variáveis. Para inclusão no modelo múltiplo utilizamos as variáveis que apresentaram na análise bivariada um valor $p < 0,200$. Os dados foram analisados pelo programa STATA, versão 14. Para avaliar a manutenção das variáveis no modelo ajustado utilizamos o método de eliminação de Backward pelo teste de Wald. Permaneceram no modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,05$. A qualidade do ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

4. RESULTADOS

O perfil dos setores censitários onde foram registrados casos de arboviroses no grupo de gestantes é apresentado na TABELA 1. De forma geral, os setores apresentam maioria da população sendo atendida por serviços públicos de saneamento básico e infraestrutura.

TABELA 1. Características sociodemográficas, epidemiológicas e do entorno dos setores censitários onde foram registrados casos de dengue ou zika em gestantes nos municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2010.

Característica	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	DP
Média de moradores por domicílio	3,1	1,0	5,2	3,08	0,36
Domicílio próprio (%)	66,7	0	100	65,5	15,3
Residência ligada à rede de distribuição pública de água potável (%)	99,4	0	100	88,8	27,0
Residência com banheiro com ligação à rede de esgoto pública (%)	99,0	0	100	85,0	28,8
Entorno da residência com lixo sem coleta (%)	0	0	100	5,41	18,1
Entorno da residência sem iluminação pública (%)	0	0	23,0	0,29	1,20
Quatro ou mais moradores por domicílio (%)	36,5	0	80	35,2	10,0
Residência sem morador do sexo masculino (%)	11,9	0	56,3	13,2	7,4
Mulheres responsáveis por domicílio (%)	38,4	0	71,9	37,6	13,7
Alfabetizados (%)	80,7	56,2	199,2	80,0	5,8
Residentes brancos por setor censitário (%)	52,8	5,8	97,8	54,7	19,0
Residentes pretos por setor censitário (%)	11,6	0	71,4	13,2	9,1
Residentes pardos por setor censitário (%)	31,7	0	98,0	31,6	13,5
Famílias com renda per capita de 1 SM (%)	18,4	1,3	35,0	17,0	6,7
Entorno da residência sem iluminação pública (%)	0	0	100	2,2	9,5
Entorno da residência sem pavimentação (%)	0	0	100	5,1	14,3
Entorno da residência sem calçamento (%)	4,0	0	100	18,9	28,1
Entorno da residência sem bueiro (%)	31,9	0	100	38,8	33,2
Entorno da residência com arborização (%)	61,7	0	100	55,8	36,4
Entorno da residência com esgoto a céu aberto (%)	0	0	100	0,9	5,4
Entorno da residência com lixo acumulado (%)	0	0	98,9	3,2	10,8

Entre as entrevistadas infectadas durante a gestação, a maioria tinha idade entre 21 a 40 anos (85,96%); eram negras (28,07%) ou pardas (25,56%); tinham renda familiar entre 0,5 a 1,0 salário mínimo (56,14%); 10 a 12 anos de estudo (50,88%); viviam com companheiro (61,40%) e usavam o sistema público de saúde (57,14%). Quase metade das participantes relataram atividade restrita ao lar durante o período diurno (45,60%). Na avaliação do estado nutricional, 52,63% apresentaram excesso de peso antes da gravidez e a maioria apresentou inadequação do ganho de peso durante a gestação: 38,46% apresentaram ganho inferior ao recomendado de acordo com peso pré-gestacional e 34,62% apresentaram ganho de peso superior ao recomendado (TABELA 2).

TABELA 2. Características sociodemográficas e epidemiológicas de gestantes infectadas por dengue e zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017 (N=57).

		n	%
Faixa Etária	<=20 anos	2	3,51
	21 a 30 anos	16	28,07
	31 a 40 anos	33	57,89
	40 a 50 anos	6	10,53
Raça/cor	Branca	27	47,37
	Parda	14	24,56
	Negra	16	28,07
Renda familiar	>=0,5 SM	6	10,53
	>0,5 e <=1,0 SM	32	56,14
	>1.0 e <=1.5 SM	11	19,30
	>1.5 SM	8	14,04
Escolaridade	1 a 5 anos de estudo	6	10,53
	6 a 9 anos de estudo	5	8,77
	10 a 12 anos de estudo	29	50,88
	Acima de 13 anos de estudo	17	29,82
Estado civil	Casada ou com companheiro	35	61,40
	Sem companheiro	22	38,60
IMC pré-gestacional	Baixo Peso	5	8,77
	Eutrofia	22	38,60
	Sobrepeso	18	31,58
	Obesidade	12	21,05
Ganho de peso total durante a gestação*	Abaixo do ideal	10	38,46
	Ideal	7	26,92
	Acima do ideal	9	34,62
Plano privado de saúde	Sim	24	42,86
	Não	33	57,14
Atividade feminina restrita ao lar no período diurno	Sim	26	45,61
	Não	31	54,39
Trimestre gestacional no diagnóstico da infecção	1º trimestre	12	21,05
	2º trimestre	28	49,12
	3º trimestre	17	29,82

* Dados disponíveis apenas para 26 gestantes

O entorno da residência das participantes é concordante com o encontrado nos setores censitários onde foram registrados casos de dengue ou zika em gestantes em termos de

infraestrutura e atendimento por serviços sanitários públicos: ruas asfaltadas (78,95%); domicílios atendidos em sua maioria por água tratada (87,72%), rede de esgotamento sanitário (94,74%) e coleta de lixo domiciliar (96,49%). Todavia, também apresenta algumas situações de interesse sanitário por divergir do mesmo perfil: existência de ruas sem pavimentação (41,82%), presença de calçadas (76,36%) e bueiro/boca de lobo (87,27%); presença de lixo em local inapropriado (23,64%); presença de esgotamento sanitário a céu aberto (9,09%) (TABELA 3).

TABELA 3. Características do entorno das residências de gestantes infectadas por Dengue e Zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017 (n=57).

		n	%
Pavimentação da rua do domicílio da gestante	Asfalto	45	78,95
	chão batido	4	7,02
	Paralelepípedo	8	14,04
Cobertura do domicílio da gestante	laje de concreto	49	89,09
	telha de barro	3	5,45
	telha de amianto	3	5,45
Abastecimento de água por serviço público	água tratada da rede pública	50	87,72
	Poço	4	7,02
	Cisterna	1	1,75
	combinado de rede pública e cisterna	2	3,51
Destino dos dejetos domiciliares	rede pública de esgoto	54	94,74
	Fossa	1	1,75
	curso d'água	2	3,51
Destino do lixo produzido no domicílio	coleta pública	55	96,49
	Queima	2	3,51
Vizinhança sem pavimentação das ruas	não existe	32	58,18
	Existe	23	41,82
Vizinhança sem calçadas	não existe	13	23,64
	Existe	42	76,36
Vizinhança sem boca de lobo/bueiro	não existe	7	12,73
	Existe	48	87,27
Vizinhança com arborização	não existe	1	1,82
	Existe	54	98,18
Vizinhança com lixo em local inapropriado	não existe	42	76,36
	Existe	13	23,64

Vizinhança com esgoto a céu aberto não existe	50	90,91
Existe	5	9,09

Na análise bivariada, os fatores relacionados à infraestrutura urbana e serviços públicos como ausência de ligação da residência à rede de esgotamento sanitário, oferta de água potável, coleta de lixo residencial associaram-se à existência de caso de infecção entre gestantes nos setores censitários. Também mostraram associação os fatores relacionados ao ambiente social como presença de quatro ou mais moradores por domicílio e proporção de indivíduos por raça/cor (TABELA 4).

No modelo multivariado permaneceram significativamente associadas à existência de gestante infectada por Dengue ou Zika nos setores censitários as variáveis de entorno da residência com lixo sem coleta e arborização e renda per capita de um salário mínimo (TABELA 4).

TABELA 4. Razão de chance de variáveis básicas e de entorno do IBGE e a presença de gestantes infectadas por arboviroses nos setores censitários em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2010.

Variável independente	Bivariada		Multivariada	
	Crude odds ratio (95% CI)	p-valor	Adjusted odds ratio (98% CI)	p-valor
Média de moradores por domicílio	2,010 (1,264-3,195)	0,003	-	-
Domicílio próprio	1,013 (1,001-1,026)	0,026	-	-
Residência ligada à rede de distribuição pública de água potável	1,028 (1,012-1,044)	0,001	-	-
Residência com banheiro sem ligação à rede de esgoto pública	1,017 (1,007-1,026)	0,000	-	-
Entorno da residência com lixo sem coleta	0,911 (0,843-0,986)	0,021	0,877 (0,793-0,969)	0,01
Entorno da residência sem iluminação pública	0,913 (0,737-1,131)	0,405	-	-
Quatro ou mais moradores por domicílio	1,023 (1,005-1,041)	0,010	-	-
Residência sem morador do sexo masculino	0,973 (0,949-0,997)	0,028	-	-
Mulher responsável por domicílio	1,010 (0,998-1,023)	0,083	-	-
Alfabetizados	0,982 (0,951-1,015)	0,292	-	-

Proporção de residentes brancos por setor censitário	0,979 (0,970-0,988)	0,000	-	-
Proporção de residentes pretos por setor censitário	1,031 (1,014-1,048)	0,000	-	-
Proporção de residentes pardos por setor censitário	1,021 (1,009-1,034)	0,001	-	-
Proporção de famílias com renda per capita de 1 SM	1,052 (1,024-1,081)	0,000	1,093 (1,060-1,126)	0,00
Entorno da residência sem iluminação pública	0,972 (0,9328-1,007)	0,125	-	-
Entorno da residência sem pavimentação	0,989 (0,975-1,004)	0,173	-	-
Entorno da residência sem calçamento	1,003 (0,998-1,009)	0,158	-	-
Entorno da residência sem bueiro	1,001 (0,995-1,006)	0,560	-	-
Entorno da residência com arborização	1,005 (1,001-1,010)	0,013	1,006 (1,001-1,011)	0,019
Entorno da residência com esgoto a céu aberto	0,984 (0,944-1,026)	0,469	-	-
Entorno da residência com lixo acumulado	0,999 (0,984-1,014)	0,960	-	-

O ambiente natural das cidades participantes apresenta similaridade em relação às características climáticas. De acordo com os parâmetros definidos pela PAHO (1994), todos os municípios se encontram dentro do intervalo de temperatura (15-40°C), altitude (inferior a 2200m) e umidade (moderada a alta – acima de 60%), configurando ambiente propício para transmissão endêmica e epidêmica de doenças transmitidas pelo vetor *Aedes. aegypti* (TABELA 5).

TABELA 5. Características ambientais do local de residências de gestantes infectadas por dengue e zika em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015-2017.

Cidade	Temperatura média (°C)	Pluviosidade média (mm/ano)	Umidade média (%)	Altitude (m)
Cataguases	22,9	130,4	75	169
Juiz de Fora	20,1	164,2	76	678
Manhuaçu	20,3	105,0	76	1730
Ponte Nova	21,7	91,1	69	450
Ubá	22,1	123,8	74	338
Viçosa	20,4	104,2	73	648

5. DISCUSSÃO

Conquanto nos setores censitários onde houve registros de casos de dengue e zika em gestantes a proporção de residências atendidas por serviços públicos de saneamento básico seja alta, a existência de “bolsões” ou “microáreas” de risco nestes mesmos setores aponta para possibilidade de vulnerabilização de grande parte da população local à transmissibilidade das doenças.

Nos setores censitários avaliados, a mediana de domicílios atendidos por rede geral de água (99,4%), rede de esgotamento sanitário (99,0%) e coleta de lixo (100%) contrasta com a proporção de lixo em local inadequado (23,64%); presença de esgoto a céu aberto (9,09%); ruas sem calçadas (76,36%) ou bueiros/bocas de lobo (87,27%) presentes no entorno das residências das áreas das participantes. O saneamento básico é reconhecido como estratégia fundamental para o enfrentamento das epidemias relacionadas ao *Aedes aegypti*; todavia, em termos de política pública brasileiras ainda é considerado um dos contribuidores para o fracasso no combate ao mosquito, por suas inúmeras limitações. Grandes concentrações de criadouros do vetor são observadas em locais onde o saneamento básico não é efetivo devido acúmulo de resíduos sólidos provenientes de ausência de coleta de lixo, esgotamento sanitário deficiente e drenagem/manejo inadequado das águas de chuva (SANTOS *et al*, 2016).

Tanto na análise bivariada, quanto na multivariada a **presença de lixo no entorno da residência** mostrou associação com a presença de gestante infectada por dengue ou zika nos setores censitários. Dessa forma, apenas a existência de um serviço público não deveria ser um indicador positivo de saúde ou fator de proteção contra a transmissibilidade. Outros fatores como qualidade dos serviços, nível de conhecimento e adesão a práticas preventivas pelos diferentes atores sociais também devem ser considerados. O inadequado armazenamento de lixo doméstico, o despejo ilegal e serviços irregulares de coleta de lixo podem possibilitar a reprodução e difusão do vetor para outras áreas, mesmo as ocupadas por casas com acesso a

redes de saneamento (BARCELLOS *et al*, 2005). Neste estudo, apesar do aparente conflito entre residências apresentando entorno com lixo sem coleta estar associado a menor chance de existência de gestantes infectadas, o fato pode ser explicado pela maior demanda natural deste grupo por informações e serviços de saúde dada sua vulnerabilidade biológica (NASCIMENTO *et al*, 2015), o que o levaria a medidas individuais de proteção como uso de repelentes e roupas que cubram áreas extensas do corpo.

Além dos serviços públicos de saneamento básico, outros fatores relacionados à infraestrutura urbana, como vegetação, podem contribuir para a dinâmica sazonal dos casos de arboviroses. A existência de ilhas urbanas de calor, áreas com baixa cobertura vegetal e grandes superfícies impermeabilizadas de solo, contribuem para variações do microclima local através do aumento da temperatura, tornando o ambiente ainda mais favorável à proliferação do vetor *Aedes aegypti* (ARAÚJO *et al*, 2015). Por outro lado, a seleção inadequada de espécies arbóreas para composição do ambiente urbano pode contribuir para a presença de depósitos de água parada, local preferencial de ovoposição do mosquito (PAHO, 1994; GUBLER, 1998; OLIVEIRA, 2009; ALI *et al*, 2017; GIANG *et al*, 2018). A razão de chance encontrada neste estudo (OR = 1,006) apesar de fraca, parece confirmar esta hipótese, demonstrando a associação entre **arborização do entorno da residência** e presença de gestante infectada.

A identificação da relação significativa entre **renda** e presença de gestante infectada no setor censitário reforça o papel dos macrodeterminantes sociais na transmissibilidade das arboviroses. Ainda que o baixo nível socioeconômico esteja listado entre os principais disseminadores da dengue e zika (ALI *et al*, 2017), a “patologização” de regiões, responsabilizando moradores pobres, minorias étnicas e classes trabalhadoras (MENDONÇA *et al*, 2009) é um mecanismo antigo utilizado para mascarar o mau funcionamento dos serviços públicos e o descompromisso dos governos (VALLA, 1998). A urbanização e exploração imobiliária de áreas próximas de matas (como em condomínios para moradores de alta renda), reduz a cobertura vegetal, aumenta a densidade populacional e a aptidão do *Ae. aegypti* a um ambiente sem predadores naturais, aumentando o risco de transmissão (ALI *et al*, 2017).

Durante o período da tríplice epidemia brasileira de dengue, zika e chikungunya (2015-2017), a interação entre infraestrutura urbana e de serviços públicos, ambiente social e condições climáticas foi determinante para a transmissibilidade destas arboviroses entre gestantes.

Embora a presença do vetor seja condicionada pelo clima quente e úmido (PAHO, 1994; GUBLER, 1998; OLIVEIRA, 2009; ALI *et al*, 2017; GIANG *et al*, 2018), o processo de urbanização brasileiro do último meio século contribuiu de forma importante para a disseminação do mosquito vetor e consequentes epidemias devido a produção de um ambiente urbano segregado e altamente degradado, em grande medida decorrente da ineficiência e permissividade do poder público (MENDONÇA *et al*, 2009).

Ainda que a similaridade de perfil climático entre as cidades estudadas (temperatura média anual próxima de 21 °C, umidade moderada a alta, altitude inferior a 2200m) configure por si um ambiente propício para epidemias, percebe-se que as questões relacionadas ao ambiente social são preponderantes na ocorrência das arboviroses em questão.

Atuando em conjunto com os macrodeterminantes, os microdeterminantes associados à transmissibilidade das arboviroses configuram a interface entre o ambiente social e as condições de saúde (ou biológicas) do hospedeiro, determinando não apenas a vulnerabilidade às doenças, mas também sua gravidade, particularmente em processos de vulneração.

Por sua vez, a vulneração pode ser definida como um estado mais profundo de vulnerabilidade, determinado pela ação ou negligência de outros atores sociais e institucionais, dos quais os indivíduos são dependentes, para fins específicos ou mesmo evitáveis. É uma situação onde a fragilidade não é natural, biológica e ocorre quando indivíduos vulneráveis (porém sendo a vulnerabilidade ainda um devir) sofrem um dano (ou danos) causado pela ação ou omissão de diferentes atores sociais, passando de um estado de integridade para o de individualidade degradada (SCHRAMM, 2006; KOTTOW, 2003; KOTTOW, 2005). Em diversos países a propagação da dengue e da zika tem sido associada a determinantes sociais também correlacionados a inúmeras doenças, principalmente as negligenciadas (KIKUTI *et al*, 2015; NERY *et al*, 2021), resultados de claros processos de vulneração.

Assim como em outros estudos (KIKUTI *et al*, 2015; NASCIMENTO *et al*, 2017; FREITAS *et al*, 2019; MENEZES *et al*, 2021; NERY *et al*, 2021; ONEDA *et al*, 2021), verificamos em especial o acometimento da população feminina adulta jovem entre 20 a 39 anos (85,96%), não branca (28,07% negras e 25,56% pardas), de escolaridade baixa/intermediária (50,88%), de baixa renda (56,14%) e residente em locais com deficiência em infraestrutura e serviços sanitários.

A **escolaridade** e a **renda** são fatores fortemente associados à infecção pelo DENV e pelo ZIKV (MAHARAJAN *et al*, 2020). A escolaridade é reconhecida como um fator determinante tanto do conhecimento sobre a doença e sua transmissão, como de atitudes e práticas para seu controle (DIAZ-QUIJANO *et al*, 2018; NERY *et al*, 2021). Neste trabalho, 56,14% das gestantes infectadas possuíam renda familiar entre 0,5 a 1,0 salário mínimo e 19,30% tinham escolaridade inferior a 9 anos de estudo, o equivalente no Brasil ao ensino fundamental completo.

Por ainda serem as principais responsáveis pelos cuidados domésticos, as mulheres de baixa renda e menor escolaridade são as mais afetadas pela maior exposição ao vetor, que tem hábito diurno e infesta preferencialmente este tipo de ambiente, aumentando o risco à infecção (OLIVEIRA; CAPRARA, 2019; MAHARAJAN *et al*, 2020; MENEZES *et al*, 2021). Neste estudo, quase metade das participantes (45,60%) realizam atividades restritas ao lar.

Atuando conjuntamente com a escolaridade e a renda, a **raça/etnia** tem sido associada a desfechos negativos na vigência de arboviroses, menos por seu papel biológico e mais por seu forte componente relacional com condições socioeconômicas desfavoráveis nas Américas, determinando menor acesso a serviços qualificados (CARABALLI *et al*, 2015). Neste trabalho, 52,63% das gestantes infectadas eram negras ou pardas e na análise bivariada estas raças/etnias se mostraram positivamente associadas à presença de casos no setor censitário. No Brasil, 80% das mães de crianças nascidas com Síndrome Congênita do Zika se identificam como pretas ou pardas, têm baixa renda e vivem em regiões menos desenvolvidas do país (NERY *et al*, 2021), perfil semelhante ao que encontramos neste estudo.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2021), o aumento da pobreza no Brasil segue afetando uma significativa parcela da população (aproximadamente 13,0 milhões de pessoas), em especial mulheres pretas ou pardas. Mulheres pretas apresentaram as maiores incidências de pobreza (31,9%) e de extrema pobreza (7,5%). A gravidade do cenário tende a ser aprofundada nos próximos anos pela vulneração decorrente dos efeitos da pandemia de COVID-19, piorando o acesso ao saneamento básico, moradia adequada, educação e alimentação de qualidade, entre outros.

Além da renda, escolaridade e raça/cor, a má-nutrição desempenha papel fundamental no risco de infecção. A má-nutrição aumenta a suscetibilidade à doença e à sua severidade, interfere na resposta profilática e terapêutica e está associada a desfechos negativos como microcefalia (WEGER-LUCARELLI *et al.*, 2018; NERY *et al.*, 2021). No nosso estudo, a maioria das entrevistadas iniciou a gestação com estado nutricional inadequado: 8,77% apresentavam baixo peso de acordo com IMC e 31,58% apresentavam sobrepeso. Ao final da gestação, a situação foi ainda mais preocupante: 38,46% apresentaram ganho de peso total inferior ao recomendado segundo IMC pré-gestacional e 34,62% apresentaram ganho de peso acima do recomendado pelo mesmo critério (INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; WHO, 1995).

Mulheres em idade reprodutiva e crianças menores de 5 anos correm risco particular de problemas de saúde devido má-nutrição. Além de atuar como fator de risco para desfechos desfavoráveis, a má-nutrição relacionando-se a 45% das mortes, principalmente nos países em desenvolvimento. Sua interação com doenças infecciosas é um problema complexo, principalmente pelo ciclo vicioso má-nutrição – infecção – má-nutrição, uma vez que o estado nutricional do hospedeiro modula a função imunológica, afetando tanto o risco de infecção como o curso da doença (YVERS *et al.*, 2011; WEGER-LUCARELLI *et al.*, 2018).

Dados epidemiológicos mostraram prevalência significativa de microcefalia em estados brasileiros onde a desnutrição é mais frequente, particularmente em contextos de limitado acesso a componentes alimentares mais caros, como alimentos ricos em proteína (BARBEITO-ANDRÉS *et al.*, 2020). A progressão para formas potencialmente graves da dengue também pode estar relacionada ao estado nutricional de micronutrientes, devido suas funções imunomoduladoras (VILLAMOR *et al.*, 2018). A possível associação entre excesso de peso e o aumento do risco de desfechos desfavoráveis durante infecção arboviral também tem sido discutida (TRANG *et al.*, 2016).

A partir destes resultados propomos um modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à transmissibilidade das arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes, onde fosse possível visualizar as inter-relações das dimensões envolvidas na produção e reprodução da doença (FIGURA 2).

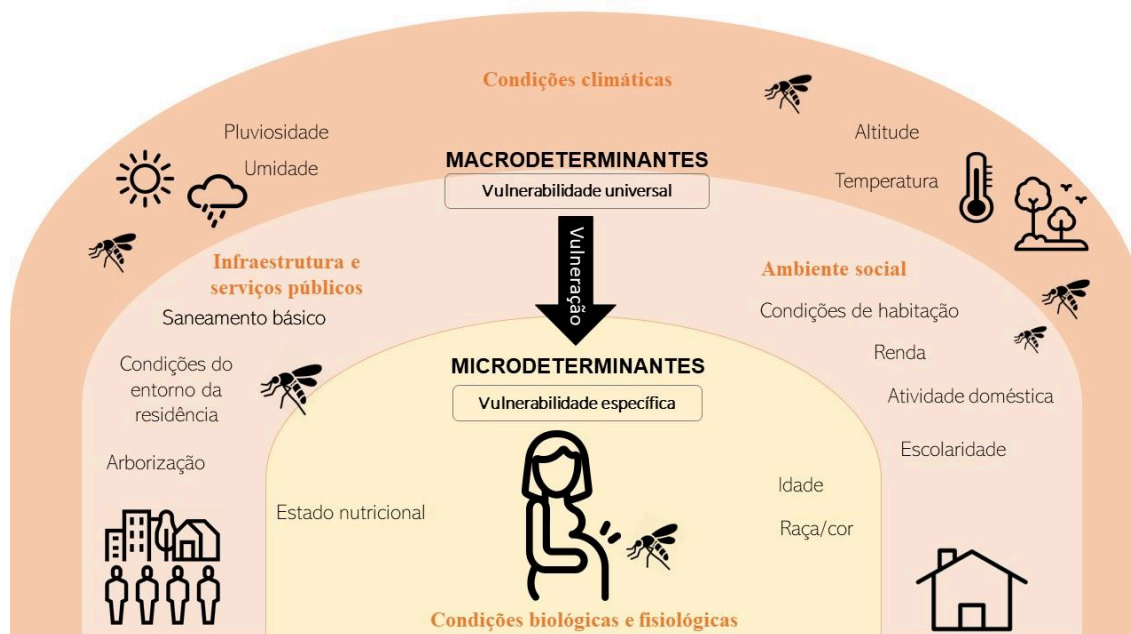


FIGURA 2. Modelo compreensivo/explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais associados à transmissibilidade da dengue e zika entre gestantes da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015 a 2017.

No nível dos macrodeterminantes estão os fatores referentes aos determinantes do ambiente natural (condições climáticas) e ambiente social (infraestrutura urbana, serviços públicos e fatores socioeconômicos). Em condições habituais, a interação entre estes fatores implica em uma vulnerabilidade que poderia ser considerada “universal”, pois que sujeita a todos os grupos à possibilidade da infecção pelas arboviroses. Esta interação delineia o cenário que pode limitar ou favorecer a reprodução e ação do vetor, mas a magnitude desta interação depende da atuação do Estado. Na ineficiência deste, processos de vulneração se configuram, atingindo de forma perniciosa grupos de risco e aqueles que necessitam de maior rede de apoio (como as gestantes).

No nível dos microdeterminantes encontram-se os elementos referentes às condições individuais e fisiológicas que caracterizam grupos populacionais, como a imunossupressão das gestantes (MOTA et al., 2012), determinando uma vulnerabilidade que poderia ser considerada “específica”. Os processos de vulneração resultantes da interação no nível macro podem intensificar a vulnerabilidade específica do grupo, resultando em desfechos negativos para a saúde materno-infantil, tanto no período gestacional, como após este.

O cenário resultante da interação entre os níveis dos macrodeterminantes e microdeterminantes evidencia a complexidade existente na transmissibilidade da dengue e da zika entre gestantes e serve como um norteador de políticas, ações e recursos para a determinação social destas arboviroses. Visa também superar a análise de fatores isolados, sem consideração dos contextos locais, o que tem se mostrado insuficiente para determinar as causas de epidemias neste grupo, bem como seus desfechos desfavoráveis.

Como limitações deste trabalho listamos a baixa inferência causal decorrente do desenho do estudo e do tamanho amostral. Também o uso de dados secundários, com perda de variáveis por subnotificação e incompletude.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada a complexidade das interações que determinam a transmissibilidade das arboviroses, abordagens que favoreçam o entendimento das inter-relações ambiental, humana e animal no processo saúde-adoecimento-doença podem apoiar o reconhecimento de situações de risco e fatores de proteção, evitando as doenças e mitigando seus efeitos. Todavia, ainda que vários fatores sejam amplamente reconhecidos na dinâmica das epidemias das doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*, a análise a partir das particularidades de grupos vulneráveis e vulnerados ainda não é comum e abre oportunidade para novas iniciativas.

Do ponto de vista sanitário, insistir na separação entre as dimensões ambiental, humana e animal tem redundado em ações e políticas pouco eficientes, mas de alto custo humano e social, em especial no grupo materno-infantil. Desta forma, a proposta de um modelo explicativo dos macro e microdeterminantes individuais, sociais e ambientais, identificados a partir dos fatores associados à transmissibilidade das arboviroses dengue e zika no grupo de gestantes visa o entendimento dos fenômenos a partir de suas vinculações para superação de propostas tradicionais lineares de controle vetorial. Por também ser um modelo compreensivo, pode ser útil pedagogicamente para o delineamento de novas tecnologias e indicadores que apoiem o monitoramento de cenários locais e políticas intersetoriais em níveis mais abrangentes.

7. REFERÊNCIAS

- Ali S, Gugliemini O, Harber S, Harrison A, Houle L, Ivory J, *et al.* (2017) Environmental and Social Change Drive the Explosive Emergence of Zika Virus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis* (2017), 11(2), e0005135. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005135>
- Almeida LS, Cota ALS, Rodrigues DF. Sanitation, Arboviruses, and Environmental Determinants of Disease: impacts on urban health. *Ciência & Saúde Coletiva* (2020), 25 (10), pp 3857-3868. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.30712018>
- Barbeito-Andrés J, Pezzuto P, Higa LM, Dias AA, Vasconcelos JM, Santos TMP, *et al.* Congenital Zika syndrome is associated with maternal protein malnutrition. *Sci Adv.* (2020), 10, 6(2), eaaw6284. doi: 10.1126/sciadv.aaw6284
- Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MR. Identification of places with potential transmission of dengue fever in Porto Alegre using Geographical Information Systems. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2005), 38(3), pp.246-250. doi: 10.1590/s0037-86822005000300008
- Bazzani, R. A emergência do Dengue: novas abordagens intersetoriais em saúde e ambiente. In: Caprara A; Lima JWO; Peixoto ACR; (org). *Ecossauê, uma abordagem eco-bio-social: percursos convergentes no controle do dengue* (2013). Fortaleza: Ed. UECE, 13-18.
- Buse K, Hawkes S, Kaplan D, Rovenskaya E, Ryan J, Sizov S, Coggi PT. From Pathogens to People: enhancing reporting and surveillance for more effective control of disease outbreaks. T20 National Coordinator and Chair (2021), 13p. Available on: < http://pure.iiasa.ac.at/id/eprint/17441/1/TF1_PB07_LM02.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Zika Vírus: perfil epidemiológico de mulheres. Brasília: Ministério da Saúde (2016), 47 (37), pp1-7. Available on: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/15/2016_031-Mulheres_publicacao.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. Brasília: Ministério da Saúde (2019), 3, 740p. Available on: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf

Campos MC, Dombrowski JG, Phelan J, Marinho CRF, Hibberd M, Clark TG, *et al.* Zika might not be acting alone: using an ecological study approach to investigate potential co-acting risk factors for an unusual pattern of microcephaly in Brazil. PLoS ONE (2018), 13 (8), e0201452.

Caprara A, Lima JWO, Peixoto ACR (org), 2013. Ecossáude, uma abordagem eco-bio-social: percursos convergentes no controle do dengue (2013). Fortaleza: Ed. UECE, 263p.

Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. BMC Infect Dis (2015), 15 (301). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1058-x>

Charette M, Berrang-Ford L, Llanos-Cuentas EA, Cárcamo C, Kulkarni M. What caused the 2012 dengue outbreak in Pucallpa, Peru? A socio-ecological autopsy. Social Science & Medicine (2017), 174, pp122-132. doi: 10.1016 / j.socscimed.2016.12.010

Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Rodríguez-Morales AJ, Rojas-Calero RA, Luna-González ML, Díaz-Quijano RG. Association between the level of education and knowledge, attitudes and practices regarding dengue in the Caribbean region of Colombia. BMC Public Health (2018), 18, 143. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5055-z>

Donalisio MR, Freitas ARR, Von Zuben APB. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. Rev. Saúde Pública (2017), 51 (30). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006889>

Faria RM. The territorialization of Primary Health Care of the Brazilian Unified Health System. Ciência & Saúde Coletiva (2020), 25 (11): pp4521-4530. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.30662018>

Freitas P, Soares GB, Mocelin H, Lacerda L, do Prado TN, Sales C, *et al.* Congenital Zika syndrome: sociodemographic profile of mothers. Pan American Journal of Public Health (2019), 43, e24. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.24>

Giang HTN, Banno K, Minh LHN, Trinh LT, Loc LT, Eltobgy A, *et al.* Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and metanalysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. Rev Med Virol. (2018); 28(6):e2005. doi: 10.1002 / rmv.2005

Gondim GMM, Monken M, Rojas LI, Barcellos C, Peiter P, Navarro M, *et al.* O território da saúde: a organização do sistema de saúde e a territorialização. In: Miranda AC *et al* (org.). Território, ambiente e saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz (2008), p. 237-255.

Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin. Microbiol. Rev. (1998), 11(3), 480-496. doi: 10.1128 / CMR.11.3.480

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2017: abastecimento de água e esgotamento sanitário. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/Coordenação de População e Indicadores Sociais, (2020). Available on: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101734.pdf>

Kikuti M, Cunha GM, Paploski IAD, Kasper AM, Silva MMO, Tavares AS, *et al.* Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting: Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. PLoS Negl Trop Dis (2015), 9 (7), e0003937. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003937>

Kottow MH. The vulnerable and the susceptible. Bioethics (2003), 17(5-6), pp 460-471. doi: 10.1111/1467-8519.00361

Kottow MH. Vulnerability: what kind of principle is it? Med Health Care Philos (2004), 7(3), pp 281-287. doi: 10.1007/s11019-004-6857-6

Lima SC. Território e Promoção da Saúde: perspectivas para a Atenção Primária à Saúde. Jundiaí: Paco Editorial (2016) pp 96-107.

Maharajan MK, Rajiah K, Belotindos JS, Basa MS. Social Determinants Predicting the Knowledge, Attitudes, and Practices of Women Toward Zika Virus Infection. Front Public Health (2020), 8 (170). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00170>

Martins RS, Froes MH, Katz G, Sato APS. Epidemiological profile of a cohort of symptomatic pregnant women with suspected Zika virus infection in the State of São Paulo, Brazil, 2015-2018. Epidemiol Serv Saúde (2021), 30 (3). <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300011>

Mendonça FA, Souza AV, Dutra DA. Public health, urbanization and dengue's fever in Brazil. Soc Nat (2009), 21 (3), pp. 257-269. <https://doi.org/10.1590/S1982-45132009000300003>

Menezes AMF, Almeida KT, Amorim AS, Lopes CMR. Epidemiological profile of dengue in Brazil between 2010 and 2019. Brazilian Journal of Health Review (2021), 4 (3), pp13047-13058. doi: 10.34119 / bjhrv4n3-259

Mota AKM, Miranda Filho AL, Saraceni V, Koifman S. Maternal mortality and impact of dengue in Southeast Brazil: an ecological study, 2001-2005. Cad. Saúde Pública, (2012), 28 (6), pp.1057-1066. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000600005>

Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira Júnior JB. Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015. *Epidemiol. Serv. Saude* (2017) 26 (3), 433-442. doi: 10.5123 / S1679-49742017000300002

Nery Jr N, Ticona JPA, Gambra C, Doss-Gollin S, Aromolaran A, Rastely-Júnior V, *et al.* (2021) Social determinants associated with Zika virus infection in pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis* (2021), 15(7): e0009612. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009612>

Oliveira KKF, Caprara A. The social face of Aedes control: women take the floor in a suburban district of Fortaleza, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva* (2019), 24 (8), pp. 2983-2992. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.21522017>

Oneda RM, Basso SR, Frasson LR, Mottecy NM, Saraiva L, Bassani C. Epidemiological profile of dengue in Brazil between the years 2014 and 2019. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (2021), 67 (5), pp. 731-735. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210121>

Paixão ES, Harron K, Campbell O, Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML *et al.* Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Scientific Reports* (2018), 8 (1), p 9938. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28387-w>

Pan-american Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Washington: PAO (1994), 548, 98p. Available on: <<http://www1.paho.org/English/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>>

Pizzinga VH. Vulnerability and essential activities in the COVID-19 context: reflections on the domestic workers category. *Rev. bras. saúde ocup.* (2021), 46, e25. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000025020>.

Sabroza PCT. Estudos epidemiológicos na perspectiva do aumento da vulnerabilidade dos sistemas socio-ambientais brasileiros. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* (2007), 16 (4), pp 229-232. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000400001>

Santos DN *et al.* Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya. Obs. Análise Política em Saúde. 2016. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2016/03/Documento-posi%C3%A7%C3%A3o-sobre-a-epidemia-de-zika.pdf>>. Acesso em: 17 jan 2021.

Singla N, Arora S, Goel P, Chander J, Huria A. Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other existing co-infections. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2015), 8 (3), pp. 206-208. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60316-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60316-3)

Schramm FR. Health is a right or an obligation? A self-critical evaluation of public health. *Revista Brasileira de Bioética* (2006), 2(2), pp 187–200.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública* (2009), 25 (1), pp.7-18. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300002>

Teixeira MG, Costa MCN, Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The Epidemic of Zika Virus–Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *Am J Public Health*. (2016), 106 (4), pp.601–605. DOI: 10.2105 / AJP.2016.303113

Trang NTH, Long NP, Hue TTM, Hung LP, Trung TD, Dinh DN, *et al*. Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. (2016), 16 (172). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1498-y>

Valla VV. On popular participation: a matter of perspective. *Cadernos de Saúde Pública* (1998), 14 (2), pp. S07-S18. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1998000600002>.

Lucarelli JW, Auerswald H, Vignuzzi M, Dussart P, Karlsson EA. Taking a bite out of nutrition and arbovirus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. (2018), 12 (3), p. e0006247. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006247>

World Health Organization. Situation Report of Zika vírus, microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 10 november 2016. 2016. Available on: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250633>

7.3 Artigo original 3: DESFECHOS DESFAVORÁVEIS APÓS INFECCÃO POR ARBOVIROSES DURANTE A GESTAÇÃO: USO DE APRENDIZAGEM DE MÁQUINA PARA PREDIÇÃO DE RESULTADOS

RESUMO

Cenário

Modelos preditivos podem ser utilizados para estimar o risco de ocorrência de desfechos após ocorrência de doenças, apoiando intervenções e a formulação de políticas públicas. Assim, aplicamos métodos de Aprendizagem de Máquina para determinar se o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis em mulheres infectadas por dengue e zika durante a gestação pode ser previsto a partir de um conjunto de dados socioeconômicos, clínicos e epidemiológicos.

Métodos

O estudo de coorte retrospectiva envolveu 57 brasileiras infectadas por dengue ou zika entre os anos de 2015 e 2017. A construção do modelo preditivo seguiu as etapas de pré-processamento dos dados, aprendizagem e avaliação de modelos. Na etapa de aprendizagem, os procedimentos de treinamento utilizaram algoritmos de classificação e os modelos resultantes foram avaliados utilizando-se validação cruzada estratificada 10-partes. Os hiperparâmetros foram otimizados por validação cruzada 5-partes. O melhor modelo foi avaliado utilizando-se Acurácia; Precisão; Recall; Especificidade; Medida-F; Área Sob a Curva ROC; Coeficiente de Correlação de Matthews. A interpretação das relações dos atributos com as classes para extração de padrões utilizou o método SHAP.

Resultados

o XGBoost obteve o melhor desempenho em todas as métricas em comparação aos demais modelos, principalmente na AUC, demonstrando alto poder preditivo. O peso pré-gestacional foi o atributo mais importante. Os atributos clínicos contribuíram positivamente e com maior magnitude para o desenvolvimento de desfechos adversos.

Conclusões

A boa capacidade do modelo preditivo em determinar o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis em mulheres infectadas por dengue ou zika durante a gestação encoraja a utilização de Aprendizagem de Máquina em estudos na área de epidemiologia e saúde pública.

Palavras-chave: Public Health, pregnancy, arboviruses, DENV, ZIKV, predictive model, machine learning

INTRODUÇÃO

As arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* representam uma ameaça para a população mundial e um desafio para autoridades sanitárias devido à ampla dispersão e capacidade adaptativa deste mosquito (WHO, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2020). Em cenários de cocirculação viral como no Brasil, onde os vírus da zika (ZIKV), chikungunya (CKV) e dengue (DENV) dividem o mesmo ambiente, discute-se a possibilidade de ocorrência de viremias ou alterações imunológicas com implicações ainda mais severas (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2017).

A transmissibilidade, magnitude e intensidade das doenças disseminadas por este vetor têm sido compreendidas a partir da interação sinérgica de diferentes fatores reconhecidos como macrodeterminantes (fatores ecológicos, ambientais e sociais) e microdeterminantes (características relacionadas ao hospedeiro, agente e vetor) (PAHO, 1994; GUBLER, 1998; NASCIMENTO *et al.*, 2017a; GIANG *et al.*, 2018). Um número ascendente de casos associados às formas graves destas doenças tem sido registrado nas últimas epidemias, inclusive entre indivíduos mais vulneráveis biologicamente como as gestantes (TEIXEIRA *et al.*, 2009; SINGLA *et al.*, 2015; BRASIL, 2020), demonstrando a necessidade de políticas de saúde apoiadas na compreensão desta interação.

Além de técnicas estatísticas convencionais, o risco de ocorrência de diferentes desfechos pode ser estimado por modelos preditivos a partir de conjuntos de características socioeconômicas, demográficas, entre outras (SANTOS *et al.*, 2019). Com o crescente volume de dados dos sistemas de informação de saúde e sua complexificação, particularmente devido à sua natureza heterogênea, a utilização de métodos como Aprendizagem de Máquina (AM) tem sido cada vez mais comum na saúde (SIPPY, *et al.*, 2020; THORSEN-MEYER *et al.*, 2020). Algoritmos de AM têm o potencial de melhorar a predição do desfecho por capturar relações complexas nos dados e por sua capacidade em lidar com uma grande quantidade de preditores (SANTOS *et al.*, 2019). Assim, além de extrair informações importantes de dados complexos e incompletos, fornecem hipóteses e insights que sejam relevantes para apoiar a tomada de decisão clínica. Modelos preditivos também podem auxiliar na avaliação de políticas públicas e no direcionamento de recursos quando seus resultados são aplicados em nível populacional (SANTOS *et al.*, 2019; HILTON *et al.*, 2020).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi determinar se o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis em mulheres que foram infectadas por dengue ou zika durante a gestação poderia ser predito por Aprendizagem de Máquina usando dados socioeconômicos, clínicos e epidemiológicos (microdeterminantes individuais) relacionados à transmissibilidade dessas arboviroses.

MÉTODOS

Fonte de dados

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva com 57 mulheres infectadas pelas arboviroses dengue e zika durante a gestação, residentes em seis municípios da mesorregião da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil (Cataguases; Juiz de Fora; Manhuaçu; Ponte Nova; Ubá; Viçosa), selecionados pela existência e operacionalidade de serviços de vigilância.

As participantes foram recrutadas via Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) municipal, sistema que realiza a vigilância de doenças infecciosas no Brasil. Os casos deveriam ter ocorrido entre 2015 a 2017 (período da tríplice epidemia brasileira de dengue, zika e chikungunya), em qualquer período gestacional e serem confirmados segundo critério do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). Os casos também deveriam ser urbanos, autóctones e encerrados no referido sistema de informação (FIGURAS 1 e 2). As informações epidemiológicas individuais também foram coletadas no referido sistema, via ficha de notificação.

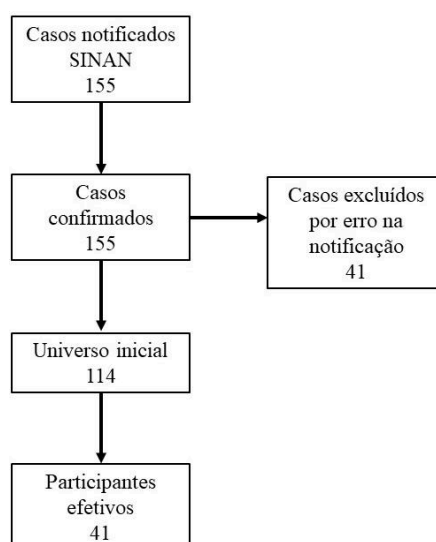


FIGURA 1. Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de dengue em gestantes por local de residência - Minas Gerais, Brasil, 2015-2017.

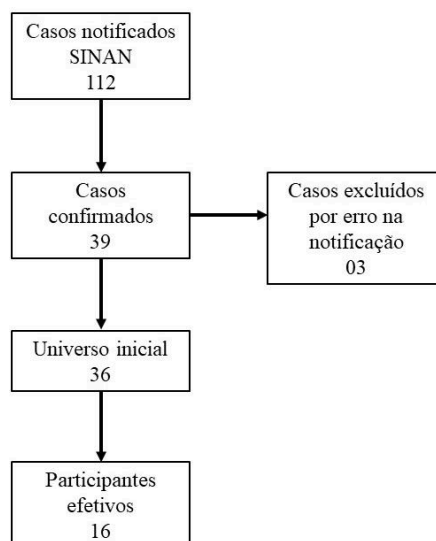


FIGURA 2. Seleção de participantes a partir dos casos urbanos notificados de zika em gestantes por local de residência - Minas Gerais, 2015- 2017.

A inclusão de participantes no estudo seguiu o protocolo estabelecido pela equipe de pesquisa (FIGURA 3). Os dados referentes às condições obstétricas, de saúde, sociodemográficas e ambientais foram coletados em entrevistas domiciliares utilizando questionário semiestruturado, entre dezembro de 2018 a dezembro de 2019. Não houve perdas decorrentes de recusas à participação. Consideramos como “desfecho desfavorável” os eventos negativos à saúde materna ou da criança no momento imediato ao parto, decorrente da infecção materna por dengue ou zika durante a gestação (QUADRO SUPLEMENTAR 1).

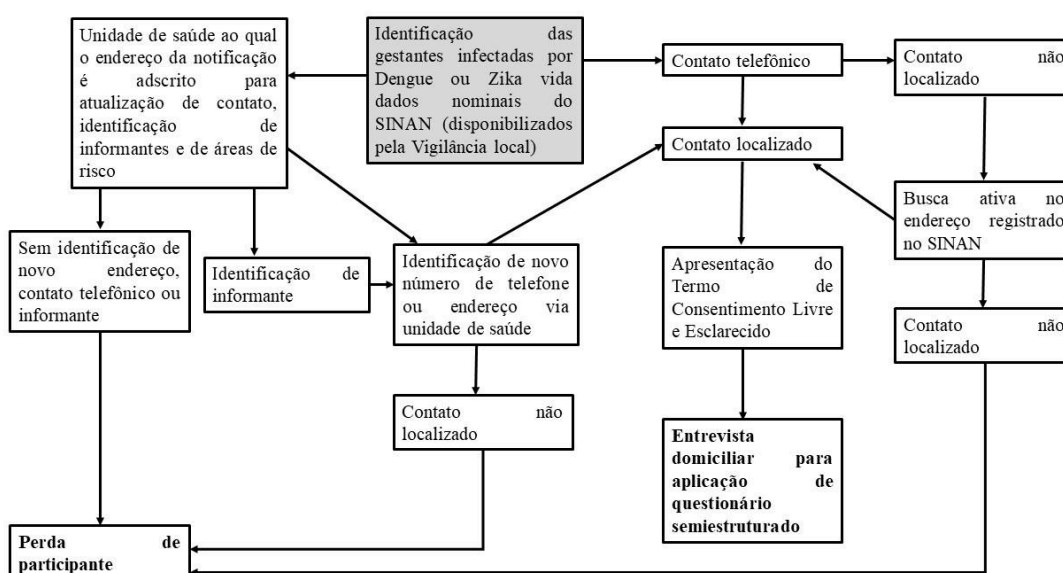


FIGURA 3. Representação esquemática do protocolo de abordagem para participação no estudo.

Construção dos modelos preditivos

O desenvolvimento dos modelos preditivos seguiu três etapas:

a) Pré-processamento dos dados

O conjunto inicial de dados passou por redução manual considerando os critérios de redundância e melhor representação, passando de 95 para 34 variáveis (ou atributos) (QUADRO SUPLEMENTAR 2). Nosso atributo classe, desfecho desfavorável, foi apresentado como variável dicotômica (sendo 0-ausência e 1-presença). Valores faltantes ou não informados foram substituídos por valor categórico ordinal para evitar remoção de registros (instâncias) e consequente perda da qualidade dos resultados.

O método de seleção do tipo Wrapper, método computacional que usa um algoritmo de classificação para avaliar a qualidade dos possíveis subconjuntos de atributos presentes no conjunto de dados, foi utilizado para avaliar a qualidade dos possíveis subconjuntos de atributos (KOHAVI; JOHN, 1997), associado à busca exaustiva para exploração sistemática de todas as possibilidades ($2^{34} - 1$, que é o número total de subconjuntos possíveis a partir de 34 elementos, excetuando-se o conjunto vazio) no conjunto de dados utilizado. Como resultado, o subconjunto que alcançou o melhor desempenho foi composto por sete atributos, além do atributo classe: anos de estudo; peso pré-gestacional; sinais clínicos: mialgia, exantema, vômito, diarreia; número de alterações congênitas.

b) Processamento

Nesta etapa, definimos os algoritmos de AM e os aplicamos sobre o conjunto de dados, gerando os modelos preditivos. Por existir conhecimento prévio da classe de interesse (desfechos desfavoráveis maternos ou infantis), utilizamos métodos de AM supervisionada, mais especificamente, aplicação de algoritmos de classificação. Os modelos resultantes foram treinados usando a validação cruzada estratificada 10-partes e sementes aleatórias para obter o desempenho médio dos modelos com base na Área sob a Curva ROC (AUC). O método foi selecionado por ser preferencialmente usado em pequenos conjuntos de dados e por garantir a representação de todas as classes durante o processo, o que é recomendável para conjuntos de dados onde há um desequilíbrio entre a quantidade de amostras das classes (PEDREGOSA *et al.*, 2011; CERQUEIRA *et al.*, 2014). Foram testados os algoritmos de classificação Logistic Regression (LR), Naïve Bayes (NB), k -Nearest Neighbor (k NN), Decision Tree (DT), Random Forest (RF), XGBoost (XGB), Support Vector Machine (SVM) e Multilayer Perceptron (MLP). Estes algoritmos foram selecionados por: i) atualmente, todos serem amplamente utilizados no setor de saúde para resolução de diferentes problemas; ii) serem implementados com abordagens distintas (por exemplo, são baseados no teorema de Bayes, em funções, estruturas de árvores, boosting, etc), possibilitando verificar qual modelo se adapta melhor ao conjunto de dados (TOHKA; VAN GILS, 2021).

O ajuste dos hiperparâmetros foi realizado pelo método de Exhaustive Grid Search para otimização de parâmetros com validação cruzada 10-partes (PEDREGOSA *et al.*, 2011).

c) Avaliação de desempenho dos modelos

Para avaliar a capacidade dos modelos em discriminar o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis utilizamos a validação cruzada estratificada 10-partes. Como métricas de avaliação utilizamos a acurácia, precisão, recall, especificidade, Medida-F (F1), área Sob a Curva ROC (AUC), Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC). Por fim, testes estatísticos foram aplicados para comparar o desempenho final dos modelos gerados.

Detalhes dos experimentos

Para a aplicação dos algoritmos, foi utilizado o ambiente de desenvolvimento Jupyter Notebook em conjunto com a linguagem de programação Python (versão 3.7) (PEDREGOSA *et al.*, 2011; KLUYVER *et al.*, 2016). Nos scripts Python, aplicou-se principalmente as bibliotecas pandas e numpy para manipulação dos dados, matplotlib e shap para visualização dos dados; scipy.stats e Orange para as estatísticas; sklearn e xgboost para os algoritmos de AM.

As comparações estatísticas dos modelos foram realizadas por meio de testes não paramétricos também na linguagem Python. Utilizamos o Friedman's Chi-Square Test para verificar a existência de diferenças de desempenhos entre os modelos de AM, seguido de ranqueamento médio (R) de cada algoritmo pelo Nemenyi post-hoc Test, com um nível de confiança de 95%.

A interpretação das relações dos atributos com as classes para extração de padrões utilizou o método SHAP (SHapley Additive exPlanations) ao modelo de AM selecionado.

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa sob o número 2.705.484 e seguiu as recomendações da resolução N°. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Caracterização das participantes do estudo

Entre as 57 participantes do estudo, 39 desenvolveram algum desfecho desfavorável (dengue = 31 e zika = 8) e 18 não desenvolveram nenhum tipo de desfecho (dengue = 10 e Zzka = 8). O perfil das gestantes entrevistadas está resumido na TABELA 1.

TABELA 1. Caracterização socioeconômica, clínica e epidemiológica de casos notificados de gestantes infectadas por dengue ou zika (N=57) em municípios polo de saúde da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil, 2015, 2016, 2017.

Variáveis socioeconômicas	N	%
Faixa Etária		
< 20 anos	2	3,5
21 a 30 anos	16	28,1
31 a 40 anos	33	57,9
41 a 50 anos	6	10,5
Cor		
Branca	27	47,4
Parda	14	24,6
Negra	16	28,0
Escolaridade (anos de estudo)		
Ensino fundamental (até 9 anos de estudo)	14	24,5
Ensino médio incompleto (entre 10 e 11 anos de estudo)	7	12,3
Ensino médio completo (até 12 anos de estudo)	18	31,6
Ensino superior incompleto (entre 13 a 15 anos de estudo)	6	10,5
Ensino superior completo (acima de 15 anos de estudo)	12	21,1
Estado civil		
Casada ou com companheiro	35	61,4
Sem companheiro	22	38,6
Renda per capita (em Salários Mínimos – US\$ 192)		
Maior ou igual a 0,5 SM	6	10,5
Entre 0,5 a 1 SM	32	56,2
Entre 1 a 1,5 SM	11	19,3
Maior que 1 SM	8	14,0
Seguro saúde privado		
Não	32	56,1
Sim	24	42,1
Outro	1	1,8
Variáveis clínicas	N	%
Gestação planejada		
Sim	21	36,8
Não	36	63,2
Número mínimo de consultas pré-natal (N=51)		
Abaixo do ideal	6	11,8
Ideal	45	88,2
Estado nutricional pré-gestacional (segundo IMC)		
Baixo Peso (IMC <18,5)	5	8,8
Eutrofia (IMC ≥ 18,5 e <25,0)	22	38,6
Sobrepeso (IMC ≥ 25,0 e <30,0)	18	31,6
Obesidade (IMC ≥ 30,0)	12	21,0
Adequação ganho de peso durante gestação, de acordo com IMC pré-gestacional (critério SISVAN)* (N=26)		
Abaixo do recomendado	10	38,4

Ideal	7	27,0
Acima do recomendado	9	34,6
Suplementação de ferro		
Sim	48	84,2
Não	9	15,8
Suplementação de ácido fólico		
Sim	50	87,7
Não	7	12,3
Outros suplementos		
Sim	13	22,8
Não	44	77,2
Glicemia (desejável glicemia de jejum inferior a 85,0 mg/dl) (N=34)		
Níveis normais	23	67,6
Alterado	11	32,4
Níveis pressóricos (pressão sistólica ≥ 140 mmHg; pressão diastólica ≥ 90 mmHg)		
Normal	31	88,6
Alterado	4	11,4
Hemoglobina (desejável acima de 11,0 g/dl)		
Normal	24	77,4
Anemia leve a moderada	7	22,6
Variáveis epidemiológicas		
Critério de confirmação (N=52)		
Laboratorial	43	82,7
Clínico-epidemiológico	9	17,3
Trimestre gestacional da infecção		
1º trimestre	12	21,1
2º trimestre	28	49,1
3º trimestre	17	29,8
Classificação final		
Dengue	33	57,9
Dengue com sinais de alarme	5	8,8
Zika	15	26,3
Descartado (notificados como Dengue)	3	5,3
Caso sem finalização (notificado como Zika)	1	1,7
Hospitalização		
Sim	19	33,3
Não	38	66,7

*Recomendação segundo BRASIL (2011): Gestantes de baixo peso pré-gestacional: ganho de peso total recomendado: 12,5 a 18,0 kg. Eutróficas: ganho de peso total recomendado: 11,0 a 16,0 kg. Gestantes com sobrepeso: 7,0 a 11,0 kg. Obesas: aproximadamente 7,0 kg. Baseado em WHO (1995) e Institute of Medicine (1990).

Resultados computacionais

A Tabela 2 resume o desempenho médio de cada modelo em relação às métricas de avaliação.

TABELA 2. Avaliação de desempenho médio de algoritmos de aprendizagem supervisionada.

Model	ACC	PRE	REC	SPE	F1	AUC	MCC
LR	0.743	0.782	0.900	0.400	0.825	0.738	0.313
NB	0.617	0.780	0.633	0.600	0.657	0.775	0.254
kNN*	0.650	0.705	0.817	0.250	0.751	0.625	0.100
DT	0.700	0.838	0.767	0.600	0.773	0.683	0.357
RF	0.707	0.788	0.850	0.450	0.793	0.725	0.290
XGB	0.790	0.857	0.875	0.650	0.849	0.875	0.542
SVM	0.693	0.773	0.825	0.450	0.777	0.713	0.270
MLP*	0.747	0.800	0.850	0.550	0.813	0.738	0.419

Abreviatura: Logistic Regression (LR); Naïve Bayes (NB); k -Nearest Neighbor (k NN); Decision Tree (DT); Random Forest (RF); XGBoost (XGB); Support Vector Machine (SVM); Multilayer Perceptron (MLP); Acurácia (ACC); Precisão (PRE); Recall (REC); Especificidade (SPE); Medida-F (F1); Área sob a Curva ROC (AUC); Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC). Nota: i) * = Algoritmos com os valores de seus atributos normalizados para o intervalo [0, 1] (Scikit-learn Machine Learning in Python, 2020); ii) Melhores valores em negrito.

Com exceção do Recall, o XGBoost obteve o melhor desempenho em todas as métricas em comparação aos demais modelos, principalmente na AUC (MANDREKAR, 2010; FERNANDES *et al.*, 2017). Atribuímos o desempenho inferior medido pela Especificidade à menor quantidade de registros negativos presentes no conjunto de dados, o que não permitiu que o modelo mapeasse tão bem as relações entre os atributos com a classe negativa. Todavia, o desempenho ainda é aceitável ao prever corretamente mais da metade das gestantes sem desfechos desfavoráveis.

A pontuação positiva do MCC informa uma alta qualidade de previsão e permite concluir que mesmo com a presença de dados desbalanceados e seu impacto direto na predição da classe negativa, o XGBoost consegue minimizar as discrepâncias entre as classes sem a necessidade da interferência de técnicas de reamostragem de dados.

Embora a *Logistic Regression* tenha obtido uma pontuação excelente para o Recall, esse algoritmo alcançou uma Especificidade baixa (0.400). Logo, o MCC retornou um valor próximo de fraco e moderado (0.313), ficando atrás ainda da Decision Tree com o segundo maior valor de MCC (0.357), informando uma qualidade baixa em geral para esse modelo (CHICCO; JURMAN, 2020).

Resultados estatísticos

O Friedman's Chi-Square Test verificou a existência de diferença de desempenho entre os cinco modelos de AM avaliados (p -valor < 0.01) (DEMŠAR, 2006; ALPAYDIN, 2020). O cálculo do ranqueamento médio (R) foi utilizado para verificar o desempenho entre dois algoritmos i e j , que serão estatisticamente diferentes se o valor absoluto da diferença entre estes for maior ou superior a Distância Crítica (CD) retornada pelo Nemenyi post-hoc Test. Ressalta-se ainda que

se o valor absoluto da maior diferença entre os rankings médios for menor que a CD, então, o post-hoc não terá poder suficiente para detectar diferenças entre os algoritmos (DEMŠAR, 2006). A TABELA 3 e a FIGURA 4 exibem, respectivamente, o valor de R para cada modelo e o ranqueamento entre eles.

TABELA 3. Valores dos rankings médios para cada algoritmo com base na métrica de desempenho AUC em ordem crescente.

Model	XGB	NB	LR	kNN*	DT*
R	1.25	2.21	2.90	3.90	4.73

Abreviatura: Average rank (R); XGBoost (XGB); Naïve Bayes (NB); Logistic Regression (LR); *k*-Nearest Neighbor (*k*NN); Decision Tree (DT). Nota: * = Algoritmos com os valores de seus atributos normalizados para o intervalo [0, 1].

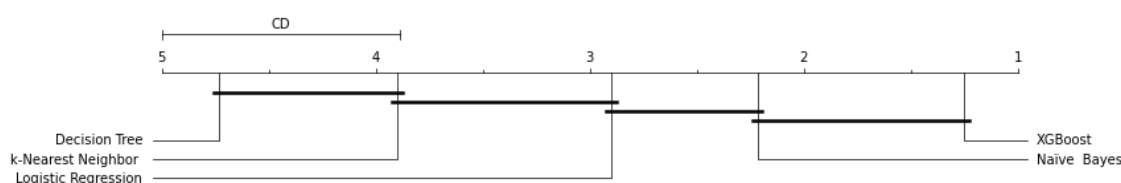


FIGURA 4. Gráfico de ranqueamento com base na CD (1.11) obtida pelo Nemenyi post-hoc Test com um nível de confiança de 95%. Abreviatura: Critical Distance (CD).

Seguindo a premissa do valor de CD, pode-se afirmar que, com exceção do algoritmo de Naïve Bayes por uma diferença de apenas 0.15, o XGBoost possui um desempenho estatisticamente superior aos demais modelos por meio da AUC (FIGURA 4). A respeito da conclusão indicada pelo post-hoc, infere-se que o mesmo é forte o suficiente para confirmar estatisticamente a diferença entre os algoritmos, uma vez que o valor absoluto da maior diferença entre os rankings médios (3.48) foi superior a CD de valor 1.11.

Os testes estatísticos corroboraram os resultados computacionais, que destacam o modelo baseado no algoritmo XGBoost, permitindo gerar previsões juntamente com suas explicações com base nesse modelo.

Resultados SHAP

O SHAP foi utilizado para facilitar a interpretação dos valores Shapley do XGBoost, descrevendo como as forças competitivas de coalizão entre as variáveis influenciam, de forma positiva ou negativa, os possíveis resultados da saída do modelo (MOLNAR, 2020). Isto acontece pelo dimensionamento coletivo do impacto das variáveis no modelo via análise da interação de cada variável com as demais, dividindo os efeitos dos valores sobre as previsões (NARAHARI, 2012).

A magnitude da importância de cada recurso para o XGBoost treinado é mostrada na FIGURA 5. Quanto maior o valor Shapley, mais importante será o recurso para a explicação do modelo. Desta forma, o **peso pré-gestacional** foi o recurso mais importante, alterando a probabilidade absoluta da ocorrência de um desfecho adverso em média em 81 pontos percentuais (0.81 no eixo x). Já os **sinais clínicos diarreia e vômito** foram os atributos que menos contribuíram para a saída do modelo.

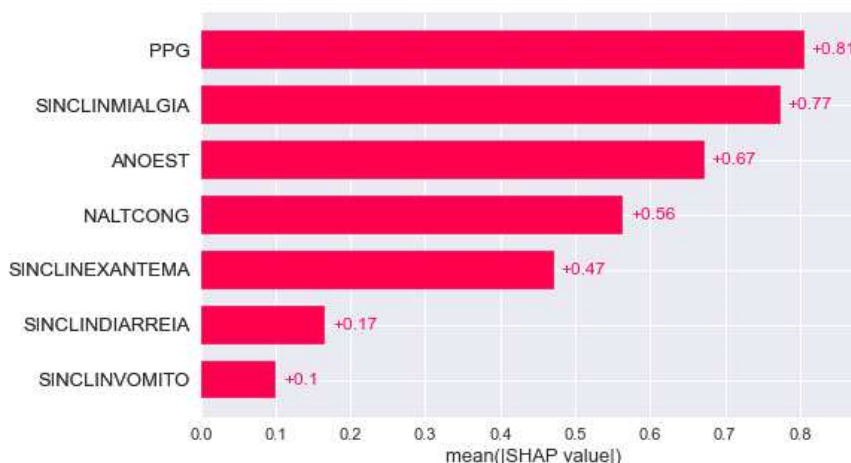


FIGURA 5. Gráfico de importância do recurso SHAP. Abreviatura: Peso pré-gestacional (PPG); Sinal clínico de mialgia (SINCLINMIALGINA); Anos de estudo (ANOEST); Número de alterações congênitas (NALTCONG); Sinal clínico de exantema (SINCLINEXANTEMA); Sinal clínico de diarreia (SINCLINDIARREIA); Sinal clínico de vômito (SINCLINVOMITO).

O gráfico de resumo (FIGURA 6) mostra a distribuição do impacto dos atributos na saída do modelo: o eixo y indica os atributos ordenados de acordo com a sua importância e o eixo X, o efeito de cada atributo na classe prevista (MOLNAR, 2020). Os valores posicionados à direita, no quadrante demarcado pela linha divisória desse eixo, contribuem para influenciar a previsão do modelo em direção da classe positiva (ocorrência de desfechos), apontando a existência de um efeito positivo entre o recurso e a classe de interesse. Da mesma forma, valores posicionados à esquerda, indicam a existência de um efeito negativo entre o recurso e o desfecho.

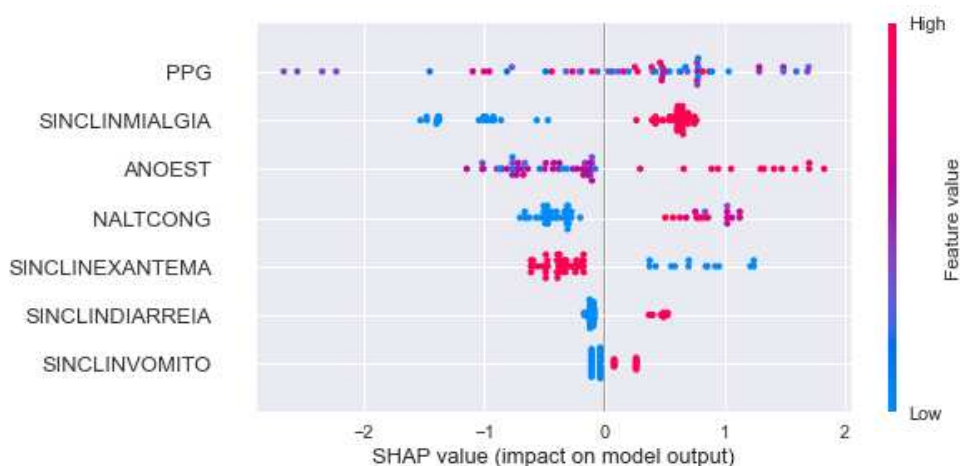


FIGURA 6. Gráfico de resumo SHAP. Abreviatura: Peso pré-gestacional (PPG); Sinal clínico de mialgia (SINCLINMIALGINA); Anos de estudo (ANOEST); Número de alterações congênitas (NALTCONG); Sinal clínico de exantema (SINCLINEXANTEMA); Sinal clínico de diarreia (SINCLINDIARREIA); Sinal clínico de vômito (SINCLINVOMITO).

Apresentar principalmente **sinal clínico de mialgia** contribui positivamente para a saída do modelo. A ausência desse sinal clínico tem um alto impacto negativo na saída do modelo, no sentido de que provavelmente gestantes que não apresentam esse sintoma não desenvolvem desfechos desfavoráveis após infecção durante a gestação. Além disso, apresentar **sinal clínico de diarreia ou vômito** também têm um impacto positivo em direção da classe positiva, ainda que em menor magnitude quando comparado à mialgia. Em contraposição, a apresentação de **exantema** reduz o impacto da previsão do modelo em direção a classe positiva, podendo-se inferir que este sinal clínico está negativamente correlacionado com desfechos desfavoráveis após infecção materna no período gestacional.

Em relação as variáveis numéricas **anos de estudo** e **número de alterações congênitas**, quanto maior o valor desses atributos, maior a contribuição positiva na saída do modelo. Ou seja, um maior nível de escolaridade e a presença de alterações congênitas mostraram-se favoráveis ao desenvolvimento de desfechos desfavoráveis. A sobreposição de valores para estes recursos indica a existência de efeitos de interação durante a tomada de decisão do modelo. Contudo, essas sobreposições ainda estão dentro dos limiares das fronteiras de decisão entre os impactos positivos e negativos do modelo.

Embora o gráfico de resumo ilustre a relação individual entre o valor de cada variável e seu impacto na previsão da saída do modelo, a observação levantada sobre a interação entre os atributos enfatiza a ideia de que não se deve analisá-los apenas de forma isolada. O **peso pré-gestacional**, embora não tenha apresentado uma contribuição clara, é o recurso que têm o maior efeito de interação e dessa forma, a análise torna-se mais complexa, dificultando assim, a descoberta de padrões transparentes. Entretanto, por ser uma variável discreta, é mais representativa que variáveis categóricas e menos sujeita a vieses.

Com o intuito de aprofundar como um único atributo afeta a saída do modelo XGBoost, representamos graficamente a dispersão dos valores e efeitos das variáveis numéricas **anos de estudo**, **número de alterações congênitas** e **peso pré-gestacional** (FIGURA 7). Quanto mais

afastado um ponto do valor zero no eixo y, mais impactante é o seu valor em direção à uma saída do modelo, seja ela correspondente a classe positiva ou a negativa.

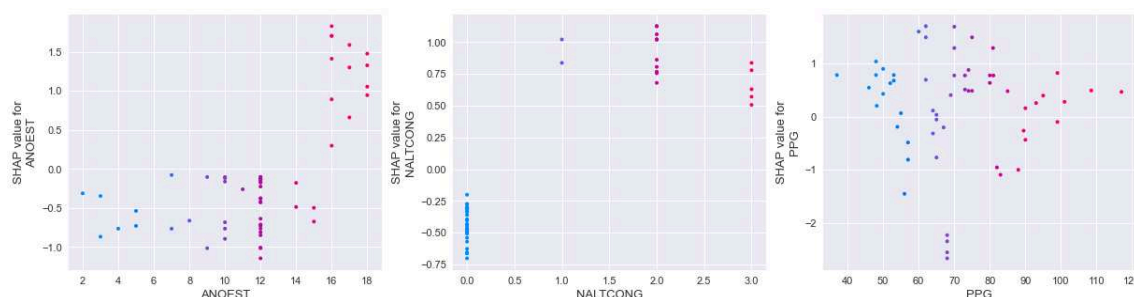


FIGURA 7. Gráficos de dependência SHAP. Abreviatura: Anos de estudo (ANOEST); Número de alterações congênitas (NALTCONG); Peso pré-gestacional (PPG).

No gráfico de dependência de **anos de estudo** e **número de alterações congênicas** infere-se que ambos os atributos apresentaram uma correlação aproximadamente linear e positiva com a presença de desfecho desfavorável. Se a gestante teve até 15 anos de estudo ou nenhuma alteração congênita, a influência é principalmente negativa e quando ela tem acima de 15 anos de estudo ou pelo menos uma alteração congênita, a influência é positiva em direção à classe de interesse. Todavia, é importante mencionar que os valores de **anos de estudo** dispersos no eixo y próximos da fronteira de decisão entre as influências evidenciam uma possível interação com outros atributos. Para **peso pré-gestacional**, valores até 53 kg e superiores a 100 kg causam um impacto positivo na saída do modelo. Valores no intervalo 54 a 99 kg apresentam uma maior variação na dispersão dos valores no eixo y, o que também implica na dependência da interação com outros atributos. Segundo o método da biblioteca SHAP, o atributo que mais interage com o **peso pré-gestacional** foram os **anos de estudo** e vice-versa (FIGURA 8).

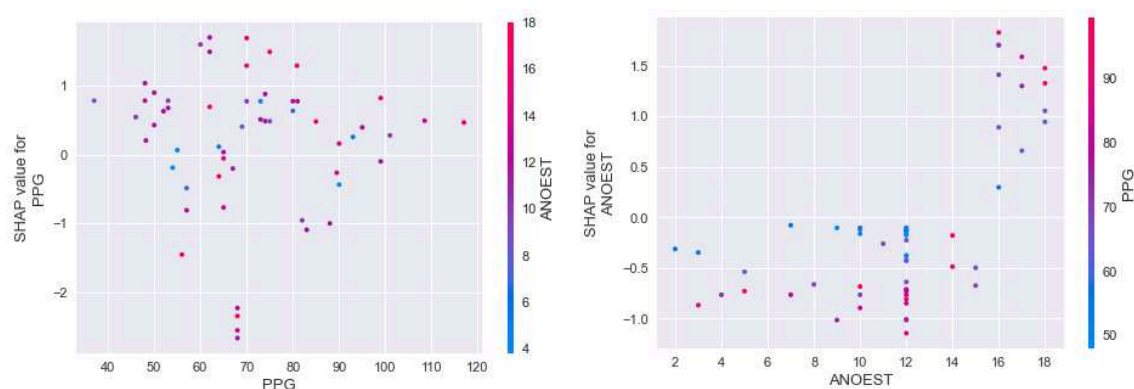


FIGURA 8. Gráficos de dependência SHAP para relacionamento entre PPG e ANOEST. Abreviatura: Peso pré-gestacional (PPG); Anos de estudo (ANOEST).

Na análise do gráfico de dependência (FIGURA 8 - esquerda) é possível identificar que a interação entre gestantes com peso pré-gestacional abaixo de 53 kg e 10 a 12 anos de estudo contribuiu positivamente o desenvolvimento de desfecho adverso. A interação entre valores superiores a 12 anos de estudo com peso pré-gestacional entre 68 e 69 kg é uma influência

fortemente negativa para a previsão do modelo. Além disso, o peso pré-gestacional acima de 75 kg é uma forte influência em direção a ambas as classes retornadas pelo modelo. A maior dispersão de contribuição encontrada no eixo do **peso pré-gestacional** sugere que outras características estão interagindo com **anos de estudo** além deste atributo.

DISCUSSÃO

Embora modelos preditivos baseados em algoritmos de AM sejam cada vez mais aplicados na área da saúde, reconhecemos que sua utilização depende da disponibilidade de variáveis com poder discriminatório em relação à resposta de interesse e do número de instâncias, dentre outros fatores (SANTOS *et al*, 2019), o que deve ser considerado quando se trata da utilização de dados de sistema de informação em saúde (SIS).

No Brasil, a organização dos serviços de saúde é baseada no planejamento ascendente (do nível local ao nacional), apoiado na disponibilidade de informações e indicadores nos sistemas de informação (SIS) (FERREIRA *et al*, 2020). Entretanto, por possuírem arquiteturas, bases de dados e infraestruturas divergentes, estes sistemas muitas vezes não se comunicam (SIQUEIRA *et al*, 2016). O elevado percentual de omissões e a incompletude de variáveis, especialmente socioeconômicas, também tem sido um problema persistente em diferentes SIS, inclusive nos de notificação de arboviroses (EINLOFT, 2021). O fato de que as principais unidades notificadoras serem hospitais e unidades de atendimento de emergência também pode ajudar a entender este cenário (ANGELO *et al*, 2020).

Em um cenário onde a interoperabilidade limitada do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro reduz a disponibilidade de observações (sobretudo na vigência de com desfecho desfavorável), o desempenho de modelos preditivos pode variar segundo a resposta de interesse, que pode apresentar distribuição desbalanceada entre suas classes. Isso acontece porque os algoritmos tendem a priorizar especificidade em vez de sensibilidade, penalizando a classe minoritária dos indivíduos com resposta positiva (desfecho presente), que geralmente é a que mais sofre com classificações erradas (MENA *et al*, 2012). Tal fato pode gerar previsões imprecisas, mesmo para modelos ajustados e que apresentem boa performance preditiva (SANTOS *et al*, 2019).

No nosso modelo, os atributos relacionados aos microdeterminantes individuais da transmissibilidade foram os principais contribuintes para previsão da ocorrência de desfecho desfavorável após infecção materna na gestação.

Ainda que a má-nutrição esteja implicada em 45% das mortes (particularmente em países em desenvolvimento) e que sua interação com doenças infecciosas afete tanto o risco de infecção quanto o curso da doença (WEGER-LUCARELLI *et al*, 2018), informações sobre o estado nutricional não estão disponíveis em sistemas de notificação de arboviroses. No entanto, o peso pré-gestacional foi o recurso com maior influência, indicando que o estado nutricional materno prégresso pode ter um papel importante no risco aumentado de desfecho desfavorável. Diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, anemia, morbidade neonatal, prematuridade são alguns exemplos de desfechos adversos já comumente associados à má-nutrição materna (OLIVEIRA

et al., 2018) e que podem ser potencializados por um processo infeccioso. Além disso, durante a epidemia brasileira de zika, dados epidemiológicos mostraram prevalência significativa de microcefalia em estados onde a desnutrição é mais frequente, particularmente em contextos de limitado acesso a componentes alimentares mais caros, como alimentos ricos em proteína (BARBEITO-ANDRÉS *et al.*, 2020).

Disponível em SIS, porém pouco utilizado em estudos devido à sua incompletude elevada em todo o território brasileiro (FÉLIX *et al.*, 2012), o atributo anos de estudo demonstrou importante influência na predição de ocorrência de desfecho desfavorável. Conquanto a literatura demonstre a associação entre baixa escolaridade a piores resultados de saúde (MORAES *et al.*, 2013), a menor predição de desfechos desfavoráveis em mulheres com menos de 15 anos de estudo pode ser um indicativo da subnotificação neste grupo, particularmente pelo menor acesso a serviços de saúde (MORAES *et al.*, 2013; NERI; SOARES, 2002; SÓRIA *et al.*, 2019; EINLOFT *et al.*, 2021). Os desfechos comumente associados à infecção por dengue ou zika na gestação podem ser facilmente invisibilizados por diversos fatores, uma vez que também são comuns a outras situações determinadas socialmente pela pobreza e falhas no alcance de políticas públicas, especialmente durante epidemias (MOTA *et al.*, 2012; TAKEMOTO *et al.*, 2021).

Em relação aos atributos associados a sinais clínicos, a maior contribuição da mialgia para acerto da presença de desfecho desfavorável merece observação mais cuidadosa por se tratar de um sintoma comum a diversos processos infecciosos. Ainda que desfechos desfavoráveis estejam positivamente associados às formas sintomáticas das arboviroses (FRIEDMAN *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2017b), a ausência destes não significa um fator de proteção (BESNARD *et al.*, 2016), não obstante possam influenciar a busca por serviços de saúde (HORSTICK; MORRISON, 2014).

As limitações do nosso estudo relacionam-se à sua construção com base em tamanho amostral relativamente pequeno, decorrente da subnotificação de casos; existência de notificações incompletas e da perda de participantes, esperada em estudos retrospectivos, o que pode limitar a interpretação de nossos achados.

CONCLUSÃO

O modelo preditivo robusto baseado no XGBoost obtido nesta pesquisa juntamente com as análises compreensíveis do SHAP revelou que os fatores individuais, clínicos e sociais, se correlacionaram com o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis (maternos ou infantis) em mulheres que foram infectadas por dengue ou zika durante a gestação. Estes resultados apontam para a necessidade de investigações futuras considerando os microdeterminantes da transmissibilidade, particularmente em grupos vulneráveis, sendo importante não apenas a qualidade do dado disponível, mas também a comunicação dos diversos sistemas de informação. Além disso, os resultados significativos e compatíveis com a interpretação do conhecimento de domínio encontrados por meio das análises realizadas encorajam a aceitação, a busca e o uso das aplicações de AM em cooperação com abordagem de explicabilidade SHAP

em outros estudos na área de Epidemiologia e Saúde Pública para o desenvolvimento de modelos preditivos explicáveis que possam ser utilizados por pesquisadores ou profissionais da saúde como apoio no processo de tomada de decisão complexa.

REFERÊNCIAS

Alpaydin E. Introduction to machine learning. MIT press, 2020.

Angelo M, Ramalho WM, Gurgel H, Belle N. Dengue Surveillance System in Brazil: A Qualitative Study in the Federal District. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17(6), 2062. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062062>.

Barbeito-Andrés J, Pezzuto P, Higa LM, Dias AA, Vasconcelos JM, Santos TMP, *et al.* Congenital Zika syndrome is associated with maternal protein malnutrition. *Sci Adv.* 2020; 10;6(2):eaaw6284. doi: 10.1126/sciadv.aaw6284. PMID: 31950075; PMCID: PMC6954064.

Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lasttère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, *et al.* Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2016;21(13):pii=30181. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Ministério da Saúde, 2011. 76 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2. 1ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 468p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico 33. Óbitos por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. V.51, 2020. Disponível em: < <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-33-2020.pdf>>. Acesso em 07 oct 2021.

Cerqueira FR, Ferreira TG, Oliveira AP, Augusto DA, Krempser E, Barbosa HJC *et al.* Nicesim: an open-source simulator based on machine learning techniques to support medical research on prenatal and perinatal care decision making. *Artificial Intelligence in Medicine* 2014; 62(3),193-201.

Chicco D, Jurman G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics* 2020; 21 (6), doi.org/10.1186/s12864-019-6413-7.

Demšar, Janez. Statistical comparisons of classifiers over multiple data sets. *The Journal of Machine Learning Research* 2006; 7, 1-30, 2006.

Donalisio MR, Freitas ARR, Von Zuben APB. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev. Saúde Pública* 2017; 51, 30.

Einloft ABN, Moreira TR, Wakimoto MD, Franceschini SCC, Cotta RMM, Costa GD. Data quality and arbovirus infection associated factors in pregnant and non-pregnant women of childbearing age in Brazil: A surveillance database analysis. *One Health* 2021; 12, 100244.

Félix JD, Zandonade E, Amorim MHC, Castro DS. Evaluation of the plenitude of epidemiological variables of the Information System on Mortality of women with deaths from breast cancer in the Southeast Region - Brazil (1998 - 2007). *Ciênc. saúde coletiva* 2012;17:945-53.

Fernandes DL, Siqueira-Batista R, Gomes AP, Souza CR, Costa IT, Cardoso FS *et al.* Investigation of the visual attention role in clinical bioethics decision-making using machine learning algorithms. *Procedia Computer Science* 2017; 108, 1165-1174.

Ferreira JESM, Oliveira LR, Marques WS, Lima TS, Barbosa ES, Castro RR, Guimarães JMX. Health Information Systems to support Primary Health Care management: an integrative review. *Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde* 2020; 14(4):970-82.

Friedman EE, Dallah F, Harville EW, *et al.* Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10). doi:10.1371/journal.pntd.0003226.

Giang HTN, Banno K, Minh LHN, Trinh LT, Loc LT, Eltobgy A, *et al.* Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and metanalysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. *Rev Med Virol.* 2018; 28(6):e2005.

Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11(3), 480-496.

Hilton CB, Milinovich A, Felix C, Vakharia N, Crone T, Donovan C, *et al.* Personalized predictions of patient outcomes during and after hospitalization using artificial intelligence. *npj Digit. Med.* 2020; 3 (51), doi.org/10.1038/s41746-020-0249-z.

Horstick O, Morrison AC. Dengue Disease Surveillance: Improving Data for Dengue Control. ***PLoS Negl Trop Dis.*** 2014; 8(11): e3311. doi: **10.1371/journal.pntd.0003311**

Kluyver T, Ragan-Kelley B, Pérez F, Granger B, Bussonnier M, Frederic J, *et al.* Jupyter notebooks-a publishing format for reproducible 671 computational workflows. In *ELPUB*, p. 87–90, 2016.

Kohavi R, John GH. Wrappers for feature subset selection. *Artificial intelligence* 1997; 97(1),273-324.

Magalhães T, Chalegre KDM, Braga C, Foy BD. The Endless Challenges of Arboviral Diseases in Brazil. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5 (2): 75. doi: 10.3390 / tropicalmed5020075. PMID: 32397512; PMCID: PMC7345859.

Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(9):1315-1316. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.

Mena LJ, Orozco EE, Felix VG, Ostos R, Melgarejo J, Maestre GE. Machine learning approach to extract diagnostic and prognostic thresholds: application in prognosis of cardiovascular mortality. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012:750151.

Molnar C. Interpretable Machine Learning: A Guide for Making Black Box Models Explainable [online]. 2020. Disponível em: <<https://christophm.github.io/interpretable-ml-book/>>. Acesso em 27 ago 2021.

Moraes GH, Duarte EF, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:670-76.

Mota AKM, Miranda Filho AL, Koifaman V, Koifman S. Maternal mortality and impact of dengue in Southeast Brazil: an ecological study, 2001-2005. *Cad. Saúde Pública* 2012; 28 (6), 1057-1066.

Narahari Y. Game Theory Lecture Notes by the Mechanism Design Environment 1 Nature of Mechanism Design Problems. 2012. Disponível em: <<http://lcm.csa.iisc.ernet.in/gametheory/ln/web-md1-intro.pdf>>. Acesso em 28 jul 2021.

Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira Júnior JB. Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015. *Epidemiol. Serv. Saude* 2017a; 26 (3), 433-442.

Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira Júnior JB. Symptomatic dengue infection during pregnancy and livebirth outcomes in Brazil, 2007–13: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017b;17(9):949–956. doi:10.1016/S1473-3099(17)30169-X.

Neri M, Soares W. Social inequality and health in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18, suppl, S77-S87. doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700009>.

Oliveira ACM, Pereira LA, Ferreira RC, Clemente APG. Maternal nutritional status and it's association with birth weight in high risk pregnancies. *Ciência & Saúde Coletiva* 2018; 23 (7), 2373-2382.

Pan-american Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. Washington: PAO, 1994. 98p (Scientific publication n. 548). Disponível em: <<http://www1.paho.org/English/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>>.

Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research* 2011; 12, 2825-2830.

Santos HG, Izbicki CFNR, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Machine learning for predictive analyses in health: an example of an application to predict death in the elderly in São

Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2019; 35 (7), e00050818. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00050818>.

Singla N, Arora S, Goel P, Chander J, Huria A. Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other existing co-infections. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2015; 8 (3), 206-208.

Sippy R, Farrel DF, Lichtenstein DA, Nightingale R, Harris MA, Toth J *et al.* Severity Index for Suspected Arbovirus (SISA): machine learning for accurate prediction of hospitalization in subjects suspected of arboviral infection. *PLoS neglected tropical diseases* 2020; 14 (2), p. e0007969.

Siqueira OMP, Oliveira RAN, Oliveira AA. Healthcare information systems integration using Service Oriented Architecture (SOA). *Journal of Information Systems and Technology Management* 2016; 13 (2), 255-274.

Sória GS, Nunes BP, Bavaresco CS, Vieira LS, Facchini LA. Access to and use of oral health services among the elderly in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2019; 35 (4), e00191718. doi.org/10.1590/0102-311X00191718.

Takemoto MLS, McKay G, Amorim M, Gbomosa CN, Tengbeh AF, Wenham C. How can countries create outbreak response policies that are sensitive to maternal health? *BMJ* 2021; *BMJ* 2021, 373, n1271. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1271>.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25 (1), 7- 18.

Thorsen-Meyer HC, Nielsen AB, Nielsen AP, Kaas-Hansen BS, Toft PP, Schierbeck J, *et al.* Dynamic and explainable machine learning prediction of mortality in patients in the intensive care unit: a retrospective study of high-frequency data in electronic patient records. *The Lancet Digital Health* 2020; 2 (4), e179-e191.

Weger-Lucarelli J, Auerswald H, Vignuzzi M, Dussart P, Karlsson EA. Taking a bite out of nutrition and arbovirus infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 2 (3), e0006247.

World Health Organization. Situation Report of Zika vírus, microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 10 november 2016. 2016. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250633>>. Acesso em: 06 jul 2021.

MATERIAL SUPLEMENTAR

QUADRO SUPLEMENTAR 1. Desfechos desfavoráveis decorrentes da infecção pelas arboviroses dengue ou zika durante o período gestacional.

ARBOVIROSE	GRUPO	DESFECHO DESFAVORÁVEL	DESCRIÇÃO	REFERÊNCIA
Dengue/Zika	Materno	Hemorragia obstétrica	Descrição de sangramento leve, moderado ou intenso, com ou sem cólicas.	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Dengue/Zika	Materno	Hemorragia pós-parto	Qualquer perda de sangue pelo trato genital capaz de causar instabilidade hemodinâmica	OPAS, 2018. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica
Dengue/Zika	Materno	Pré-eclâmpsia	Aumento dos valores da pressão arterial após a 20a (≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) semana de gestação, associado à proteinúria (proteinúria de 24 horas superior a 300mg).	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco
Dengue/Zika	Materno	Aborto	Expulsão ou extração de um embrião ou feto pesando menos de 500g (aproximadamente 20-22 semanas de gestação), independentemente ou não da presença de sinais vitais.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
Dengue	Materno	Trombocitopenia	Plaquetopenia grave (< 100.000 plaquetas/mm ³)	Ministério da Saúde, 2013. Atenção ao pré-natal de baixo risco.
Dengue/Zika	Infantil	Baixo peso ao nascer	Peso de nascimento inferior a 2500g	OMS, 1977. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths.

Dengue/Zika	Infantil	Prematuridade	Parto com menos de 37 semanas completas de gestação	FEBRASGO, 2011. Manual de orientação à gestação de alto risco.
Dengue/Zika	Infantil	Óbito fetal	Morte do produto da concepção, ocorrida antes da sua completa expulsão ou extração do organismo materno, independentemente do tempo de gestação.	OMS, 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
Zika	Infantil	Microcefalia e outras anomalias cerebrais	- Perímetro cefálico de nascimento abaixo de - 2 desvios-padrão da média para a idade e sexo. - Diagnóstico por neuroimagem de calcificação, padrão girial simplificado, assimetria ou alteração estrutural ventricular, excesso de líquido ventricular (dilatação), excesso de líquido extra-axial, alteração do corpo caloso, alteração do cerebelo, alteração de substância branca, hidrocefalia.	Feitosa <i>et al.</i> , 2016. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Boletim Científico de Pediatria, v. 5, n. 3.
Zika	Infantil	Alterações oftalmológicas	Alterações de fundo de olho (fundoscopia ou, idealmente, mapeamento de retina, com palidez ou atrofia do nervo óptico, alterações pigmentares da retina, dentre outros).	Feitosa <i>et al.</i> , 2016. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Boletim Científico de Pediatria, v. 5, n. 3.
Zika	Infantil	Alterações auditivas	Perda de audição, detectada por meio de triagem auditiva a partir dos métodos: - Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA): registros da energia sonora gerada pelas células da cóclea, em resposta a sons emitidos no conduto auditivo externo do RN. A resposta desaparece quando existe qualquer anormalidade funcional no ouvido interno	Brasil. Ministério da Saúde, 2012. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva

			- BERA – Potencial Auditivo do Tronco Encefálico: registro das ondas eletrofisiológicas geradas em resposta a um som apresentado e captado por eletrodos colocados na cabeça do RN e avalia a integridade neural das vias auditivas até o tronco cerebral.	
--	--	--	--	--

QUADRO SUPLEMENTAR 2. Nome, descrição e origem dos atributos estudados.

Nomenclatura do atributo	Descrição do atributo	Fonte
IDADE	Idade (anos completos)	Questionário semiestruturado/SINAN
COR	Cor: 1. Branca, 2. Parda, 3. Negra	Questionário semiestruturado/SINAN
ANOEST	Escolaridade (anos de estudo)	Questionário semiestruturado/SINAN
ESTCIV	Estado civil: 1. Solteira, 2. Casada ou com companheiro, 3. Divorciada/Separada/Desquitada, 4. Viúva	Questionário semiestruturado/SINAN
RENDFAMILIAR	Renda per capita: 1. $\geq 0,5$ SM, 2. $>0,5$ e ≤ 1 SM, 3. >1 SM e $\leq 1,5$ SM, 4. $>1,5$ SM	Questionário semiestruturado/SINAN
PLANO	Seguro saúde: 1. Não, 2. Sim, 3. Outro	Questionário semiestruturado
NUMCOM	Número de cômodos total do domicílio	Questionário semiestruturado
SITIMV	Situação do imóvel: 1. Próprio (Quitado), 2. Próprio, (Em quitação), 3. Alugado, 4. Cedido	Questionário semiestruturado
PPG	Peso pré-gestacional (Kg)	Questionário semiestruturado
IMCPG	IMC gestacional segundo PPG: 1. Baixo Peso, 2. Eutrofia, 3. Sobrepeso, 4. Obesidade	Questionário semiestruturado
GPTOTAL3	Ganho de peso total na gestação recomendado a partir do PPG: Não informado, 1. Abaixo do ideal, 2. Ideal, 3. Acima do ideal	Questionário semiestruturado
ARBOV	Arbovirose: 1. Dengue, 2. Zika	Questionário semiestruturado/SINAN

SINCLINFEBRE	Sinal clínico de febre: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINMIALGIA	Sinal clínico de mialgia: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINCEFALEIA	Sinal clínico de cefaléia: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINEXANTEMA	Sinal clínico exantema: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINVOMITO	Sinal clínico de vômito: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINDORRETRO ORB	Sinal clínico de dor retroorbital: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINDIARREIA	Sinal clínico da diarreia: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
SINCLINPRURIDO	Sinal clínico da dor prurido: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado/SINAN
HOSP	Hospitalização: 0. Não, 1. Sim	SINAN
CRICON	Critério de confirmação da arbovirose: 1. Clínico-epidemiológico, 2. Não informado, 3. Laboratorial	SINAN
TRIGEST	Trimestre gestacional de ocorrência da infecção: 1. 1º trimestre, 2. 2º trimestre, 3. 3º trimestre	Questionário semiestruturado/SINAN
TORCH	Exame positivo para Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
DIABETES	Glicemia gestacional desejável inferior a 85,0 mg/dl: 1. Níveis normais, 2. Não informado, 3. Alterado	Questionário semiestruturado
ANEMIA	Hemoglobina: 1. > 11 g/dl: normal, 2. Não informado, 3. Anemia leve a moderada: < 11 g/dl; hemoglobina > 8 g/dl	Questionário semiestruturado

SUPLEMFERRO	Suplementação de ferro: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
SUPLEMACFOLICO	Suplementação de ácido fólico: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
SUPLEMPOLIVIT	Suplementação de polivitamínicos: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
SUPLEMVITA	Suplementação de Vitamina A: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
SUPLEMVITC	Suplementação de Vitamina C: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado

SUPLEMVITD	Suplementação de Vitamina D: 0. Não, 1. Sim	Questionário semiestruturado
PN	Peso ao nascer (Kg) do nascituro da mulher infectada durante a gestação	Questionário semiestruturado
NALTCONG	Classificação do número de alterações congênicas: 0. Nenhum, 1. Um resultado adverso, 2. Dois desfechos adversos, 3. Três ou mais desfechos adversos	Questionário semiestruturado
CLASSE	Desenvolvimento de desfechos adversos (maternos ou infantis): 0. Nenhum, 1. Sim	Questionário semiestruturado

QUADRO SUPLEMENTAR 4. Descrição simplificada dos algoritmos de classificação utilizados.

Algoritmo de classificação	Descrição
Logistic Regression (LR)	Algoritmo usado para problemas de classificação binária, que analisa diferentes aspectos de cada observação para determinar a probabilidade de cada observação pertencer a uma das classes de resposta de interesse. Para tanto, a probabilidade estimada de determinado evento deve estar limitada ao intervalo [0,1] e apresentar relação direta com os preditores mensurados para cada observação do conjunto de dados (KUHN; JOHNSON, 2013).
Naïve Bayes (NB)	Algoritmo de classificação, baseado no Teorema de Baye, que fornece abordagem simples e rápida. Pode ser utilizado em conjunto de dados pequenos, heterogêneos e também com valores ausentes devido ao tratamento independente de cada variável preditora para construção do modelo. Para estimar a probabilidade do vetor de atributos condicionados à classe, assume-se que os atributos são independentes, o que simplifica o cálculo. Desde que não haja dependência, o algoritmo resulta em um modelo preciso com tempo de aprendizado bem menor em comparação com vários outros algoritmos (FERNANDES <i>et al</i> , 2017; OLIVEIRA <i>et al</i> , 2017).
k-Nearest Neighbor (kNN)	Algoritmo baseado em instância no qual um novo caso é classificado com base na classe conhecida do vizinho mais próximo, ou seja, aqueles que têm características semelhantes às suas, por meio de uma votação majoritária. (OLIVEIRA <i>et al</i> , 2017).

Decision Tree (DT)	Algoritmo que seleciona um modelo específico através de decisões sequenciais, que correspondem à estrutura de uma árvore, no qual a cada nó ocorre a divisão de novos ramos que por sua vez geram novos nós e ramos sequencialmente. Por meio de regras simples de decisão, o algoritmo divide sucessivamente uma coleção de registros em conjuntos menores, sendo que a cada divisão realizada, os dados são separados de acordo com características em comum até chegar a pontos indivisíveis, que representam as classes. O objetivo do algoritmo é criar um modelo que preveja o valor de uma variável alvo com base em várias variáveis independentes ou preditoras (RAMEZANKHANI <i>et al</i> , 2014).
XGBoost (XGB)	O algoritmo de aprendizado classifica uma instância analisando seus k-vizinhos mais próximos, sendo a classe atribuída de acordo com a classe majoritária dos vizinhos selecionados. Nesse cálculo, os votos costumam ter pesos diferentes de acordo com a distância do vizinho, ou seja, quanto mais próximo o vizinho, maior o peso que sua classe terá na definição da classe da instância em análise (FERNANDES <i>et al</i> , 2017; SANTOS <i>et al</i> , 2019).
Support Vector Machine (SVM)	Algoritmo que pode ser usado para classificação ou regressão. Utiliza um subconjunto de pontos de treinamento de um <i>dataset</i> na função de decisão (chamados de vetores de suporte). A abordagem estabelece um hiperplano (limites de decisão que ajudam a classificar os pontos de um conjunto de dados), onde os dados são plotados como pontos no espaço n-dimensional (sendo n o número de recursos), com o valor de cada recurso sendo o valor de uma determinada coordenada. O estabelecimento de um hiperplano de margem máxima como limite de decisão acontece para evitar overfitting. Dessa forma, os vetores de suporte são as coordenadas de observação individual (FERNANDES <i>et al</i> , 2017).
Multilayer Perceptron (MLP)	É um algoritmo de rede neural artificial, organizado em camadas, conectadas de modo que o resultado de cada neurônio seja transmitido à camada seguinte. Consequentemente, a hipótese sobre determinado

	exemplo resulta da contribuição de diversos neurônios que, por meio do treinamento, transformam-se em detectores das características marcantes dos dados. Quando não há camada oculta na rede, esse algoritmo é equivalente à regressão logística, mas pode resolver problemas mais difíceis com arquiteturas de rede mais complexas. O algoritmo utiliza a diferença observada entre o valor gerado pela rede e o valor esperado em uma determinada camada para atualizar os pesos da camada anterior. Possui várias camadas e nós intermediários (neurônios artificiais) entre as camadas de entrada e saída e normalmente usa a função sigmóide como função de ativação para produzir saídas não lineares (HAYKIN, 2009; FERNANDES <i>et al</i>, 2017; OLIVEIRA <i>et al</i>, 2017).
--	--

QUADRO SUPLEMENTAR 3. Métricas de avaliação da capacidade preditiva do modelo e justificativa.

Métrica	Justificativa
Acurácia	Fração de instâncias que foram corretamente previstas, sejam elas Verdadeiras Positivas (TP) ou Verdadeiras Negativas (TN), pelo total de instâncias.
Precisão	Fração de instâncias positivas classificadas corretamente (TP) em relação à soma de todos os valores da classe positiva predita (TP + Falso Positivo (FP)).
Recall	Fração de instâncias positivas classificadas corretamente (TP) em relação ao total de instâncias positivas reais (TP + Falso Negativo (FN)).
Especificidade	Fração de instâncias negativas (TN) que são classificadas corretamente em relação ao total de instâncias negativas (TN + FP).
Medida-F (F1)	Média harmônica entre a precisão e a sensibilidade que indica o quão preciso e robusto é o modelo.
Área Sob a Curva ROC (AUC)	Relação entre a sensibilidade e a Taxa de Falsos Positivos (TFP) ou 1 - especificidade.
Coefficiente de Correlação de Matthews (MCC)	Medida de qualidade alternativa não afetada pelo problema dos conjuntos de dados desbalanceados por considerar todas as quatro taxas referentes aos acertos e erros da matriz de confusão (TP, FN, FP e TN). Logo, é considerada uma medida balanceada mesmo se uma classe for desproporcionalmente representada, e gera uma pontuação alta apenas se o modelo for capaz de prever corretamente a maioria das instâncias positivas e negativas (CHICCO; JURMAN, 2020; THORSEN-MEYER <i>et al.</i> , 2020). Diferente das métricas anteriores, esse coeficiente de classificação binária varia no intervalo [-1, +1], sendo que, um valor alto positivo significa que ambas as classes foram bem

	previstas, enquanto um valor negativo indica classificações errôneas e um valor próximo de zero a aleatoriedade.
--	--

8 TRANSMISSIBILIDADE DAS ARBOVIROSES: DA CULTURA DA CULPABILIZAÇÃO AO CONTROLE EFETIVO

Diante dos achados deste trabalho e antes de sua conclusão final, o objetivo deste capítulo foi contruir uma reflexão acerca da atuação epidemiológica das arboviroses dengue e zika na região em estudo e também no Brasil.

A propagação e o recrudescimento de processos epidêmico-pandêmicos, notadamente de doenças transmitidas por vetores como as arboviroses, tem forte ligação com a ação humana sobre o meio ambiente e as condições socioeconômicas das populações (BARCELLOS *et al*; 2005; MENDONÇA *et al*, 2009; KIKUTI *et al*, 2015; MAHARAJAN *et al*, 2020). Exemplificando esta afirmação, a emergência do Zika vírus (ZIKV), associado ao vírus Chikungunya (CHIKV), sugere novo regime de transmissão pela intensificação de fatores anteriormente associados a epidemias causadas pelo Dengue vírus (DENV) (ALI *et al*, 2017).

Entretanto, de acordo com Schramm (2006), apesar de todos os seres humanos serem potencialmente suscetíveis de sofrerem algum tipo de dano à saúde, nem todos o são na mesma intensidade. O pertencimento a uma classe social, etnia, gênero, condição de vida, pode aumentar ou reduzir o risco a uma exposição ou aos efeitos da mesma: enquanto para alguns existe a potencialidade de um dano, para outros esta é uma realidade cotidiana.

A transição epidemiológica em países considerados “periféricos”, ao contrário do que foi proposto por modelos teóricos, não seguiu o processo histórico linear vivenciado por países capitalistas europeus. Apesar do desenvolvimento socioeconômico experienciado por inúmeras nações, múltiplas formações socioespaciais impuseram diferentes períodos de industrialização, urbanização e transição demográfica, que por sua vez, impactaram de distintas formas os cenários de saúde locais (SABROZA, 2007). Ao contrário dos países centrais, onde as transições econômicas, sanitárias, sociais e ambientais (por exemplo, industrialização; globalização) ocorreram em economias prósperas e com recursos para a ciência e a saúde pública, nos países periféricos ocorreram e ocorrem em ambientes de privação e limitados mecanismos de proteção social (FRAZZOLI, 2021).

No Brasil, este processo foi vivenciado tardiamente entre as décadas de 1950 e 1970 e a redução da mortalidade ocorreu principalmente pela queda no número de óbitos causados por doenças diarreicas infecciosas e por doenças imunopreveníveis. Todavia, a ainda elevada magnitude de diversas doenças transmissíveis e o surgimento de novos padrões de morbimortalidade decorrente de doenças emergentes e reemergentes despontam como resultado

de um modelo de desenvolvimento que penaliza os indivíduos sob a forma de mortalidade prematura e perda de potencial, além de sobrecarregar o sistema de saúde (SABROZA, 2007).

Historicamente no país, a transmissibilidade de diferentes doenças tem sido imputada a classes socioeconômicas específicas. Particularmente em relação às arboviroses, associar epidemias às áreas com deficiente infraestrutura sanitária configura o que Valla (1998) denomina “culpabilização da vítima”. Ao contrário do que o senso comum imagina, as notificações em diferentes áreas, inclusive naquelas onde os residentes têm maior poder aquisitivo e escolaridade, além do aumento da transmissibilidade decorrente da importação de casos por viagens a locais endêmicos, aponta muito mais para a falta de controle eficaz do mosquito em centros urbanos do que necessariamente para um problema sanitário ou ambiental restrito a um agrupamento de pessoas (GUBLER, 2011; ALMEIDA, 2016).

O massivo crescimento urbano não planejado exige a superação de iniciativas isoladas de programas top-down de controle do vetor. De acordo com Mendonça e colaboradores (2009), as mesmas relações biológicas, ecológicas socioeconômicas e culturais que delineiam o espaço urbano também determinam a saúde das populações. Seguindo esse raciocínio, podemos visualizar que iniciativas focalizadas em apenas um aspecto das arboviroses têm grande chance de fracasso, como é possível perceber em relação às políticas de combate ao vetor *Ae. aegypti*. Dado que os números de casos são determinados por macro e microdeterminantes da transmissibilidade, a combinação de diferentes abordagens que integrem ação comunitária, infraestrutura urbana, saneamento, produtos químicos, biológicos e genéticos, vacinas, dentre outros, é condição essencial para a mitigação das epidemias (GUBLER, 2011).

A aplicabilidade de ações preventivas precisa ser delineada a partir das realidades locais, uma vez que apenas o conhecimento relacionado à reprodução do mosquito não garante a prática de métodos de controle do vetor (DIAZ-QUIJANO *et al.*, 2018). É preciso conhecer os contextos ambientais produtores das arboviroses para que seja possível a proposição de estratégias eficazes, porque o lugar onde se vive afeta mais a saúde do que a própria condição social do indivíduo. “Se a doença é uma manifestação do indivíduo, a situação de saúde é uma manifestação do lugar” (BARCELLOS *et al.*, 2002; LIMA, 2016).

Além do reconhecimento das questões locais, os sistemas de informação podem se configurar em importantes ferramentas para a detecção precoce de casos e particularidades relativas a grupos populacionais. Ainda que alguns desfechos desfavoráveis não possam ser revertidos mesmo com o diagnóstico precoce, a atenção qualificada e oportuna pode não apenas prevenir outras complicações, mas principalmente garantir uma melhor qualidade de vida do

binômio mãe-filho, principalmente, considerando-se o impacto emocional e social decorrente das arboviroses.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, os fatores individuais (nutrição materna), sociais (escolaridade materna) e clínicos (mialgia) se correlacionaram com o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis em mulheres que foram infectadas por dengue ou zika durante a gestação. Ainda que a base amostral não tenha permitido confirmar associações (situação dependente do conjunto da dados), no modelo computacional desenvolvido, com os algoritmos utilizados, foi possível perceber o maior impacto dos determinantes individuais em relação aos sinais clínicos. Desse modo, na vigência de arboviroses entre gestantes, considerar o conjunto de determinantes que atravessam a história de cada mulher parece ser importante para a prevenção de desfechos desfavoráveis pós infecção. Apesar do conhecimento da atuação dos vírus no organismo humano, as condições de vida podem minimizar ou potencializar seus efeitos e consequentemente o resultado final na saúde materna. Embora alguns atributos não tenham tido o destaque esperado (como exantema, raça, renda, trimestre gestacional de infecção, doenças pré ou desenvolvidas durante a gestação), não se exclui seu efeito no desenvolvimento de desfechos desfavoráveis. Sugere-se a realização de novos estudos utilizando Aprendizagem de Máquina, porém com base de dados aumentada, para confirmar ou excluir essas relações. Os resultados também encorajam novas pesquisas enfocando o estado nutricional materno na vigência de arboviroses, fator ainda pouco explorado.

Conquanto os microdeterminantes individuais e sociais tenham apresentado papel importante na transmissibilidade das arboviroses transmitidas pelo vetor *Aedes aegypti*, na avaliação da qualidade das notificações de dengue entre mulheres brasileiras em idade fértil foi possível perceber que são exatamente estes dados os mais omitidos ou subnotificados. A menor qualidade dos dados não apenas limita o conhecimento da magnitude do problema, mas também suas singularidades, como por exemplo, o impacto das arboviroses nos diferentes grupos sociais de gestantes. Não obstante seja reconhecido como um sistema representativo da situação epidemiológica brasileira, o sistema de notificação da dengue pode ser aprimorado por meio da valorização da informação produzida.

Embora os macro e os microdeterminantes da transmissibilidade das arboviroses dengue e zika sejam reconhecidos, o estudo de fatores de forma isolada não tem sido suficiente para responder aos questionamentos que as sucessivas epidemias têm imposto ao país. Como um problema complexo e ecossistêmico, as dimensões ambientais, humanas e vetoriais devem ser consideradas em suas múltiplas inter-relações. Os macrodeterminantes climáticos, por serem historicamente mais investigados, são amplamente reconhecidos. Porém, os determinantes

sociais e individuais, especialmente entre grupos vulneráveis, ainda constituem amplo campo de estudo.

Durante a gestação, as condições fisiológicas que naturalmente vulnerabilizam as mulheres podem ter sua ação amplificada por questões individuais, como estado nutricional pré-gestacional, idade, ganho de peso durante a gestação, o que merece ser melhor explorado dada a sua associação a desfechos desfavoráveis na vigência de infecções. Já fatores sociais como renda, escolaridade, condições de moradia e do entorno da residência, bem como a ineficiência de serviços públicos de saneamento e infraestrutura, podem ampliar a chance de resultados adversos. Dessa forma, entender a dinâmica do processo saúde-adoecimento-doença na vigência de arboviroses pode ser um importante instrumento de prevenção da morbimortalidade materna.

A qualificação da informação gerada pelos sistemas de informação passa pelo entendimento do papel de cada fator no mecanismo de transmissibilidade das arboviroses e da ocorrência de desfechos desfavoráveis pós infecção. Neste contexto, a construção de instrumentos que amparem os produtores de informação na linha de frente dos serviços de saúde pode apoiar o reconhecimento das realidades locais e fornecer informações confiáveis para a tomada de decisão. Como exemplo prático, dados coletados por ACE e ACS, conscientes da importância de cada determinante, podem ser incorporados aos já existentes nas fichas de notificação, fornecendo importantes informações sobre as condições de saúde das gestantes e seus riscos à vulneração, constituindo na prática a integração entre Vigilância e Atenção Básica, prevista no SUS.

A grande adaptação do vetor *Aedes aegypti* ao ambiente urbano, (conjuntamente com questões referentes à modernidade e alterações climáticas), impôs um panorama onde todos os indivíduos são vulneráveis às arboviroses. Como princípio basilar do SUS, a universalidade assegura que todos os brasileiros tenham acesso a ações e serviços de saúde. Contudo, para que este princípio seja efetivo, as especificidades dos diferentes grupos populacionais precisam ser consideradas, o que por sua vez constitui a base de outro pilar do nosso sistema de saúde, a equidade. Neste ponto reside o papel dos macro e microdeterminantes na transmissibilidade e na ocorrência de desfechos desfavoráveis em gestantes brasileiras após a infecção por dengue e zika: o reconhecimento de que os efeitos mais perniciosos são sentidos exatamente por aqueles que já são penalizados pela ausência ou ineficiência de políticas públicas que deveriam minimizar os efeitos das desigualdades sociais e de condições fisiológicas impostas pelos ciclos de vida.

10 FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) – Demanda Universal APQ – 02554-18: Vigilância em Saúde no monitoramento de gestantes infectadas por arboviroses (dengue e Zika) e seus efeitos adversos em conceitos na capital e Zona da Mata Mineira e também pelo Programa Funarbe de Apoio à Pesquisa para Jovens Docentes Pesquisadores (FUNARPEQ 2018): Vigilância em saúde: avaliação do estado nutricional e de saúde de crianças cujas mães foram infectadas por Zika Vírus durante a gestação na Zona da Mata Mineira.

11 CONTRIBUIÇÕES DA TESE PARA A SOCIEDADE/COMUNIDADE, SERVIÇOS DE SAÚDE E GESTÃO

Espera-se que este trabalho possa conscientizar profissionais e gestores sobre a importância dos dados gerados para a efetividade das ações cotidianas dos serviços de saúde e da vigilância, possibilitando a redução de omissões, erros, duplicações e subnotificações. Que estes possam ser coletados, digitados e analisados com o devido cuidado, permitindo não apenas o conhecimento da realidade epidemiológica local, mas também a utilização de novas ferramentas tecnológicas, bem como a análise por técnicas mais refinadas.

Também, espera-se que este trabalho possa contribuir para a organização das práticas de saúde por meio da valorização das ações preventivas realizadas por Agentes de Combate à Endemias, Agentes Comunitários de Saúde e agentes de prática da Vigilância e que estas sejam realizadas a partir da diretriz da integralidade, resultante da integração de sistemas de informação, atuação de diferentes profissionais e setores.

Além disso, acredita-se que os resultados encontrados neste trabalho e relacionados à nutrição materna pré-gestacional e gestacional possam incentivar o monitoramento das arboviroses também por uma perspectiva nutricional, ampliando o conhecimento da Nutrição nos desfechos desfavoráveis decorrentes da infecção durante o período gestacional.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO ARBOVIROSE DURANTE A GESTAÇÃO

VIGSUS – PROJETO VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO MONITORAMENTO DE DESFECHOS NA SAÚDE MATERNO-INFANTIL DECORRENTE DE INFECÇÕES POR ARBOVIROSES DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL

QUESTIONÁRIO ARBOVIROSES DURANTE GESTAÇÃO

Município

--	--	--	--	--	--	--	--

Identificação do questionário

--	--	--	--	--	--	--	--

IDENTIFICAÇÃO DA ENTREVISTADA
Nome completo:
Endereço:
Bairro:
Ponto de referência:
Telefone fixo ou celular:
Email:

DADOS DE NOTIFICAÇÃO		
1. Data de nascimento	DD/MM/AAAA	__/__/__
2. Cor/raça (de acordo com os termos da classificação do censo do IBGE)	(1) Branco (a) (2) Pardo (a) (3) Negro (a) (4) Amarelo (a) (5) Indígena (99) NSR	COR: _____
3. Escolaridade e anos de estudo	(1) Não estudou (2) Ensino fundamental I incompleto (1 a 3 anos de estudo) (3) Ensino fundamental I completo (4 anos de estudo)	ESC: _____ Anos de estudo: _____

	(4) Ensino fundamental II incompleto (4.1) 5º ano completo (5 anos de estudo) (4.2) 6º ano completo (6 anos de estudo) (4.3) 7º ano completo (7 anos de estudo) (4.1) 8º ano completo (8 anos de estudo) 5) Ensino fundamental II completo (9 anos de estudo) (6) Ensino Médio Incompleto (10 a 11 anos de estudo) (7) Ensino Médio completo (12 anos de estudo) (8) Ensino Superior Incompleto (9) Ensino Superior Completo (99) NSR	
4. Situação conjugal	(1) Casada ou com companheiro; (2) Solteira; (3) Divorciada/Separada/Desquitada (4) Viúva (99) NSR	ESTCIV: _____
5. Local de residência	(1) Urbano (2) Rural	ZONA: _____
6. Agravado/Doença	(1) Dengue (2) Zika (3) Chikungunya	ARBOV: _____
7. Trimestre gestacional	(1) 1º trimestre (2) 2º trimestre (3) 3º trimestre (99) Ignorado Semana gestacional no diagnóstico:	TRIGEST: _____
8. Data da notificação	DD/MM/AAAA	__/__/__
9. Data dos primeiros sintomas	DD/MM/AAAA	__/__/__
10. Sinais clínicos apresentados durante a infecção	(1) Febre (2) Mialgia (dor muscular) (3) Dor articular (4) Cefaleia (dor de cabeça) (5) Vômitos (6) Náusea (6) Diarreia (7) Inapetência (8) Sangramentos (9) Exantema	SINCLI: _____

	(10) Dor nas costas (11) Conjuntivite (12) Artrite (13) Artralgia intensa (dor articular) (14) Petéquias (pontos vermelhos causados por hemorragias) (15) Leucopenia (diminuição da taxa sanguínea de leucócitos) (16) Prova do laço positiva (17) Dor retroorbital (dor atrás dos olhos) (99) Ignorado	
11. Data da investigação	DD/MM/AAAA	__/__/__
12. Hospitalização	(1) Sim (2) Não (99) Ignorado	HOSP: ____
13. Caso autóctone do município de residência	(1) Sim (2) Não (99) Indeterminado	AUTOC: ____
14. Classificação final	(1) Descartado (2) Dengue (3) Dengue com sinais de alarme (4) Dengue grave (5) Chikungunya (6) Zika	CLASFIN: ____
15. Critério de confirmação	(1) Laboratorial (2) Clínico-epidemiológico (3) Em investigação (99) Ignorado	CRICON: ____
16. Evolução do caso	(1) Cura (2) Óbito pelo agravo (3) Óbito por outras causas (4) Óbito em investigação (99) Ignorado	
Data de encerramento	DD/MM/AAAA	__/__/__

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DURANTE AGRAVO NA GESTAÇÃO		
17. Diagnóstico Dengue	(1) Sorologia IgM (2) NS1(antígeno NS1, proteína presente durante a fase inicial da infecção pelo vírus da dengue) (3) RT-PCR Resultado (1) Positivo (2) Negativo (3) Inconclusivo (4) Não realizado	DIAGDENV: _____ RESDENV: _____ Data da coleta:
18. Diagnóstico Chikungunya	(1) Sorologia IgM (S1 – 1ª amostra; S2 – 2ª amostra) (2) PNRT (teste de redução de neutralização de placas) Resultado 1 (1) S1 (2) S2 (3) PNRT Resultado 2 (1) Reagente (+) (2) Não reagente (-) (3) Indetectável (4) Não realizado	DIAGCHKV: _____ RES1CHKV: _____ RES2CHKV: _____ Data da coleta:
19. Diagnóstico Zika	(1) Sorologia IgG (2) Sorologia IgM (3) RT-PCR (4) Elisa Resultado 2 (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Não realizado	DIAGZIKV: _____ RESZIKV: _____ Data da coleta:
20. Sinais clínicos para Dengue com sinais de alarme (1) Hipotensão postural e/ou lipotímia (2) Queda abrupta de plaquetas (3) Vômitos persistentes		DENGALAR: _____

(4) Dor abdominal intensa e contínua (5) Sangramento de mucosa/outras hemorragias (6) Letargia ou irritabilidade (7) Aumento progressivo do hematócrito (8) Hepatomegalia $\geq$ 2cm (9) Acúmulo de líquidos	
21. Sinais clínicos para Dengue grave (1) Pulso débil (2) PA convergente (3) Tempo de enchimento capilar (4) Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória (5) Taquicardia (6) Extremidades frias (7) Hipotensão arterial em fase tardia (8) Hematêmese (9) Melena (10) Metrorragia volumosa (11) Sangramento do SNC (12) Alteração de consciência	DENGRAV: _____
22. Exames laboratoriais e de imagem após diagnóstico da arbovirose (1) Hemograma (2) Plaquetas (3) Sorologia para sífilis (4) Sorologia para toxoplasmose (5) Sorologia para herpes tipo 2 (6) Sorologia para rubéola (7) Sorologia para citomegalovírus (8) Dosagem de albumina (9) Coagulograma (TP/AP, TTPA) (10) Dosagem de eletrólitos (11) Função hepática (12) Função renal (13) US abdominal (14) US transfontanela (15) Raio-X de tórax OBS: Exame laboratorial para, pelo menos, um dos STORCH, na gestação ou pós-parto:(Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes vírus)	EXMARBO: _____
23. Resultados exames laboratoriais e de imagem após diagnóstico de arbovirose	

--	--	--

GESTAÇÃO E ARBOVIROSE		
24. Gestação planejada	(1) Sim (2) Não	GESTPLAN: ____
25. Data da última menstruação	__/__/____	DUM: ____
26. Data provável do parto	__/__/____	DPP: ____
27. Data do parto	_ / _ / ____	DP: ____
28. Local de realização do pré-natal	(1) ESF (2) UBS/APS (3) Particular (plano de saúde)	LOCALPN: ____
Número de consultas	(4) Particular (sem plano de saúde) (5) Outro:	NUMCON: ____
29. Tipo de gestação	(1) Única (2) Gemelar	TIPGEST: ____

30. Tipo de parto	(1) Normal (2) Cesárea	TIPARTO: ____
--------------------------	---------------------------	----------------------

	(3) Fórceps	
31. Vacinação na gestação	(1) Antitetânica (2) Hepatite B (3) Influenza (4) Outra:	VACIN: _____
32. Intercorrência durante gestação (1) Hipertensão arterial (2) Diabetes gestacional (3) Uso de insulina (4) Pré-eclampsia (5) Eclampsia (6) Cardiopatia (7) Hemorragia primeiro trimestre (8) Hemorragia segundo trimestre (9) Hemorragia terceiro trimestre (10) Anemia (11) Inc. istmocervical (12) Ameaça de parto prematuro (13) Oligo/polidramio (14) Ruptura prematura de membranas (15) CIUR (16) Hemorragia pós-parto		INTERC: _____
33. Outras situações durante gestação (1) Fumo (Número de cigarros/ dia:) (2) Álcool (3) Uso de drogas ilícitas (Tipo:) (4) Violência doméstica (5) HIV/Aids (6) Sífilis (7) Toxoplasmose (8) Infecção urinária (9) Outras infecções (10) Anemia (11) Inc. istmocervical (12) Consulta odontológica		INTERC2: _____
34. Suplementação (1) Sulfato ferroso Semana gestacional de início: Término: Posologia:		SUPLEM: _____

mensal (kg)										
PA (mmHg)										
Edema (+ a 4+)										
37. Mudanças no seu consumo alimentar em decorrência da arbovirose (1) Redução da ingestão de água por via oral (2) Redução da ingestão de outros líquidos por via oral (3) Redução do consumo de alimentos sólidos em geral (4) Redução apenas do consumo de frutas em geral (5) Redução apenas do consumo de vegetais em geral (6) Redução apenas do consumo de carnes em geral (7) Redução apenas do consumo de guloseimas, biscoitos, doces, salgadinhos, etc								CONSUM:_____		

NASCIDO VIVO		CODIFICAÇÃO
38. Sexo	(1) Masculino (2) Feminino	SEXONV:_____
39. Data de nascimento	__/__/____	DNNV:_____
40. Peso ao nascer	____(gramas)	PN:_____
41. Comprimento ao nascer	____(cm)	CN:_____
42. Alteração congênita	(1) Ausente (2) Microcefalia (3) Deficiência neurológica (4) Deficiência auditiva (5) Deficiência visual (6) Outros (99) Ignorado	ALTCONG:_____
43. Quando foi detectada alteração congênita	(1) Na gestação (2) Pós-parto imediato (3) Pós-parto tardio (4) Não se aplica (99) Ignorado	DETEC:_____

RESULTADO ADVERSO		CODIFICAÇÃO
44. Dengue	Saúde da mulher (RESDEV1)	RESDEV1:_____

	(1) Ausente (2) Sangramento durante a gestação (3) Sangramento pós-parto (4) Risco de abortamento (5) Parto prematuro (6) Pré-eclâmpsia (7) Oligodrâmnio (8) Transmissão da arbovirose para o bebê (9) Trombocitopenia (redução do número de plaquetas) (10) Hemoconcentração (elevação do hematócrito) (11) Leucopenia (redução do número de leucócitos) (99) Ignorado Saúde da criança (RESDEV2) (1) Ausente (2) Baixo peso ao nascer (3) Pequeno para idade gestacional (4) Deficiência neurológica (5) Deficiência auditiva (6) Deficiência visual (7) Prematuridade (8) Outros: (9) Morte (99) Ignorado	RESDEV2: _____
45. Zika	Saúde da mulher (RESZIKAV1) (1) Ausente (2) Sangramento durante a gestação (3) Sangramento pós-parto (4) Risco de abortamento (5) Parto prematuro (6) Pré-eclâmpsia (7) Oligodrâmnio (8) Transmissão da arbovirose para o bebê (9) Trombocitopenia (redução do número de plaquetas) (10) Hemoconcentração (elevação do hematócrito)	RESZIKAV1: _____ RESZIKAV2: _____

	(11) Leucopenia redução do número de leucócitos) (99) Ignorado Saúde da criança (RESZIKAV2) (1) Ausente (2) Microcefalia apenas (3) Microcefalia com alteração do SNC (4) Microcefalia com outras alterações congênitas (5) Alterações congênitas sem microcefalia (6) Deficiência neurológica (7) Deficiência auditiva (8) Deficiência visual (9) Prematuridade (10) Outros: (11) Morte (99) Ignorado	
46. Chikungunya	Saúde da mulher (RESCHKV1) (1) Ausente (2) Sangramento durante a gestação (3) Sangramento pós-parto (4) Risco de abortamento (5) Parto prematuro (6) Pré-eclâmpsia (7) Transmissão da arbovirose para o bebê (99) Ignorado Saúde da criança (RESCHKV2) (1) Ausente (2) Microcefalia apenas (3) Microcefalia com alteração do SNC (4) Microcefalia com outras alterações congênitas (5) Alterações congênitas sem microcefalia (6) Deficiência neurológica (7) Deficiência auditiva	RESCHKV1: _____ RESCHKV2: _____

	(8) Deficiência visual (9) Prematuridade (10) Outros: (11) Morte (99) Ignorado	
--	--	--

ANTECEDENTES DE SAÚDE MATERNA		CODIFICAÇÃO
47. Familiar	(1) Gemelaridade (2) Hipertensão (3) Diabetes (4) Má-formação fetal (5) Câncer (6) Cardiopatia	ANTFAM: _____
48. Pessoal	(1) Infecção urinária (2) Cirurgia pélvica (3) Cardiopatia (4) Pneumonia (5) Hipertensão arterial (6) Diabetes (7) Transfusão (8) Alergias (9) Alergias a medicamentos (10) Vacinação febre amarela (11) Vacinação tríplice viral (caxumba, rubéola, sarampo) (12) Outros	ANTPES: _____
49. Obstétricos	(1) Gestações prévias: (2) Nascidos vivos: (3) Parto cesárea: (4) Parto normal: (5) Aborto: (6) Gestações ectópicas: (7) Má-formação fetal: (8) Nascidos mortos: (9) Tromboembolismo (10) RN < 2500g (11) RN > 2501 e < 3999g (12) RN > 4000g (13) Pré-eclampsia (14) Eclampsia	ANTOBS: _____

	(15) Intervalo inferior a 2 anos entre gestações (16) Última gestação há menos de 2 anos	
--	---	--

CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS, DE MORADIA E AMBIENTAL

Jornada de trabalho (horas/semana)	Trabalho remunerado fora de casa: _____ Trabalho não remunerado fora de casa: _____ Trabalho doméstico: _____	TRABEX: _____ TRABCAS: _____
Renda familiar mensal, considerando a soma da renda de todas as pessoas que contribuem para as despesas da família (moradores ou não)	(1) Nenhuma renda (2) Menos de 1 salário mínimo (renda inferior a R\$ 953,00) (3) Até 2 salários mínimos (renda entre R\$ 954,00 e R\$ 1.908,00) (4) De 2 a 4 salários mínimos (renda entre R\$ 1.909,00 e R\$ 3.816,00) (5) De 4 a 10 salários mínimos (renda entre R\$ 3.817,00 e R\$ 9.540,00) (7) Acima de 10 salários mínimos (renda superior a R\$ 9.541,00) (99) IGN ou NSR	RENDA: _____ Renda familiar líquida: _____
Profissão do conjuge		PROFCONJ: _ _____
Número de pessoas que moram na residência (incluindo a entrevistada)		NPESS: _____

Número de pessoas que dependem desta renda descrita para viver.		NREND: _____
Família possui plano de saúde	(1) Sim (2) Não	PLANO: _____
Número de filhos	Número de filhos biológicos	NFILBIO: _____

	Número de filhos adotados	NFILADT: _____ _____
Número de cômodos total do domicílio	(99) IGN ou NSR	NUMCOM: _____
Situação do imóvel	(1) Próprio (Quitado) (2) Próprio (Em quitação) (3) Alugado (4) Cedido (5) Invadido (6) Arrendado (7) Situação de rua (99) IGN ou NSR	SITIMV: _____
Tipo de acesso ao domicílio	(1) Asfalto (2) Chão batido (3) Bloquete (99) IGN ou NSR	ACESSO: _____
Paredes	(1) Alvenaria/Tijolo com revestimento (2) Alvenaria/Tijolo sem revestimento (3) Taipa com reboco (4) Taipa sem reboco (5) Material aproveitado (6) Madeira (7) Outro: _____ (99) IGN ou NSR	PAREDE: _____
Piso (considerar combinações)	(1) Cerâmica/ Lajota (2) Madeira (3) Cimento (4) Terra (barro) (5) Combinado (99) IGN ou NSR	PISO: _____ Combinação:
Cobertura (considerar combinações)	(1) Laje de concreto (2) Telha de barro (3) Telha de amianto (Brasilit) (4) Combinado (99) IGN ou NSR	COBERT: _____ Combinação:
Abastecimento de água (considerar combinações)	(1) Água tratada da rede pública (2) Poço ou nascente (3) Cisterna (4) Água de chuva	ABAST: _____ Combinação:

	(5) Carro pipa (6) Combinado (99) IGN ou NSR	
Tratamento da água para consumo (para beber)	(1) Fervida (2) Filtrada (3) Clorada (4) Sem tratamento (5) Mineral (6) Outro: _____ (99) IGN ou NSR	TRATA: _____
Destino dos dejetos (esgoto)	(1) Rede geral coletora de esgoto (2) Fossa Séptica (com tampa) (3) Fossa rudimentar (sem tampa) (4) Cursos d'água (rio, lago, mar) (5) Céu aberto (6) Outro: _____ (99) IGN ou NSR	DEJET: _____
Destino do lixo produzido em casa	(1) Coleta pública (2) Queima (3) Enterra (4) Deposita em via pública (5) Deposita em curso d'água (rio, lago, mar) (99) IGN ou NSR	LIXO: _____ Coleta pública Frequência:
Iluminação pública	(1) Rede pública – ligação oficial (2) Rede pública – ligação clandestina (3) Não ligada (99) IGN ou NSR	ELETR: _____
Tempo de residência no domicílio	(1) Antes de 2015 (2) Depois de 2015	RESID: _____
Morava nesta residência quando estava grávida?	(1) Sim (2) Não (99) IGN ou NSR	MORGES: _____
Alguma modificação estrutural foi feita na residência desde 2015?	(1) Sim, modificação positiva (aumento do nº de cômodos; melhoria no acabamento de piso, parede; telhado; pavimentação de quintal, etc) (2) Sim, modificação negativa (acúmulo de restos de material de obra; modificações que tenham	MODRES: _____ Ano: Se sim, qual?

	piorado a ambiência por qualquer motivo) (3) Não (99) IGN ou NSR	
Alguma modificação estrutural foi feita no entorno da residência desde 2015?	(1) Sim, modificação positiva (pavimentação, recapeamento, asfaltamento; calçamento; limpeza de lotes vagos; etc) (2) Sim, modificação negativa (acúmulo de restos de material de obra; obras inacabadas; etc) (3) Não (99) IGN ou NSR	MODREG: _____ Ano: _____ Se sim, qual? _____
Nos 15 dias anteriores ao início dos sintomas da Dengue/Zika, saiu de seu lugar de residência para passeio, viagem ou outra atividade com duração maior do que um dia?	(1) Sim (2) Não (99) IGN ou NSR	GESVIG: _____
Nos 15 dias anteriores ao início dos sintomas da Dengue/Zika, conjuge saiu de seu lugar de residência para passeio, viagem ou outra atividade com duração maior do que um dia?	(1) Sim (2) Não (99) IGN ou NSR	CONJVIG: _____
Quem é o responsável pela destinação do lixo da residência?	(1) A respondente (mulher) (2) Marido/companheiro (3) Filhos (4) Empregado doméstico (5) Funcionário da limpeza do edifício (6) Funcionário da limpeza do condomínio (7) Síndico (99) IGN ou NSR	RESLIXO: _____
Qual a destinação final do lixo na sua cidade?	() Lixão () Aterro sanitário () Coleta seletiva e reciclagem () Incineração () A céu aberto () Desconhece (99) IGN ou NSR	DESTLIXO: _____

Em relação aos cuidados e medidas para evitar o mosquito da Dengue (*Aedes aegypti*) na residência, a respondente:

1= refere muito cuidado, 2 = refere algum cuidado, 3 = não refere cuidado, 4 = não tem na residência

Questões	Pergunta	Escala		
		1	2	3
Q29	Limpeza de possíveis reservatórios de água doméstico (vasos de plantas, vasilhames de animais, vasilhames descartados, restos de construção, pneus, etc).			
Q30	Limpeza de reservatório de água para consumo doméstico			
Q31	Limpeza de terreno (quintal)			
Q32	Limpeza da caixa d'água (local de difícil acesso)			
Q33	Limpeza da caixa d'água (material, tempo de uso)			
Q34	Colaboração da família no descarte do lixo doméstico			
Q35	Permissão para visita do agente da dengue (agente de endemias)			

Em relação às questões relacionados com a presença do mosquito da Dengue (*Aedes aegypti*) no bairro, a respondente percebe como:

1= muito grave, 2 = precisa de mais cuidado, 3 = não é um problema, 4 = não tem no bairro

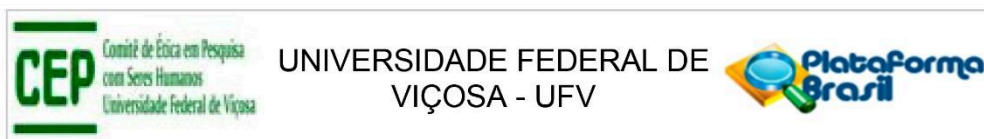
Questões	Pergunta	Escala		
		1	2	3
Q36	Limpeza pública			
Q37	Abastecimento de água			
Q38	Rede de esgoto			
Q39	Terrenos baldios			
Q40	Proximidade com canais, rios, galerias de drenagem			
Q41	Residências fechadas			
Q42	Estrutura das residências			
Q43	Visita de agentes da dengue (agentes de endemia)			
Q44	Qualidade da visita dos agentes da dengue (agentes de endemia)			
Q45	Participação da comunidade na eliminação de focos do mosquito da dengue (<i>Aedes aegypti</i>)			
Q46	Violência urbana			

Em relação às perguntas a seguir, responda utilizando a seguinte escala:

1= discordo totalmente, 2 = discordo parcialmente, 3 = não concordo e nem discordo, 4 = concordo parcialmente, 5 = concordo totalmente

Questões	Pergunta	Escala				
		1	2	3	4	5
Q47	A vistoria das residências no bairro pelos agentes da dengue (agentes de endemia) muitas vezes é prejudicada pela violência local, porque os moradores sentem medo de abrirem suas casas a estranhos.					
Q48	A vistoria das residências no bairro é prejudicada pela falta de cuidado dos agentes da dengue (agentes de endemia), que não executam suas obrigações de forma completa.					
Q49	A vistoria das residências no bairro é prejudicada pela falta de materiais para o trabalho dos agentes da dengue (agentes de endemia), como escadas para alcançar caixas d'água, crachás de identificação, entre outros.					
Q50	A falta de higiene das casas e quintais é a principal causadora de dengue.					
Q51	Diminuir os focos do mosquito é a única forma de diminuir os casos de Dengue e Zika					
Q52	Acabar com os focos do mosquito da dengue (<i>Aedes aegypti</i>) deve ser de inteira responsabilidade de quem cuida e limpa a casa.					
Q53	A responsabilidade dos governantes para diminuir os focos de mosquito da dengue (<i>Aedes aegypti</i>) deve ser garantir o uso do carro fumacê e manter os agentes de endemia.					
Q54	Se todas as pessoas da comunidade se unirem e trabalharem juntas, limpando suas casas, o mosquito da dengue pode ser eliminado.					

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - UFV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Vigilância em saúde no monitoramento de gestantes infectadas por arboviroses (Dengue e Zika) e seus eventos adversos em conceitos na zona da mata mineira.

Pesquisador: Glauce Dias da Costa

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 79234317.5.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.705.484

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto da área de Ciências da Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo formulário online:

"Objetivo Primário:

Avaliar o controle e monitoramento das arboviroses Dengue e Zika nos grupos de gestantes, acompanhando os efeitos adversos em seus conceitos e propor uma nova ferramenta tecnológica para uma melhor eficiência dessas ações.

Objetivo Secundário:

- Analisar as características das práticas de vigilância no controle e monitoramento das arboviroses na capital e na Zona da Mata mineira, utilizando como condições traçadoras as arboviroses Dengue e Zika em gestantes.
- Identificar e analisar as potencialidades e limites dos arranjos tecnológicos das práticas de vigilância no controle e monitoramento das arboviroses em sistemas locais e regionais de saúde.
- Identificar fatores ambientais, sociais e sanitários associados à vulnerabilidade de gestantes e

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes

Bairro: Campus Universitário

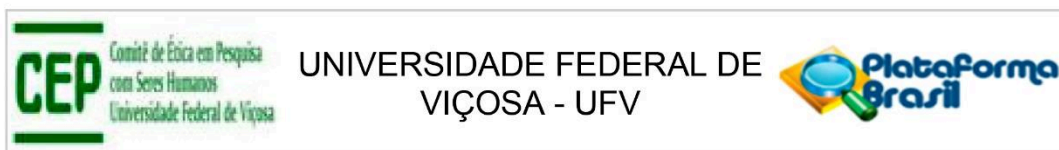
CEP: 36.570-900

UF: MG

Município: VICOSA

Telefone: (31)3899-2492

E-mail: cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.705.484

crianças frente às arboviroses em estudo.

- Avaliar o potencial da utilização de indicadores de risco nutricional e de saúde em gestantes acometidas por Dengue e Zika na detecção de novos padrões de morbimortalidade na saúde materno-infantil.
- Avaliar a evolução do estado nutricional e de saúde de gestantes acometidas por Dengue e Zika.
- Determinar a prevalência de desnutrição e risco nutricional em crianças cujas mães foram infectadas por Dengue e Zika.
- Avaliar a evolução do estado nutricional e de saúde de crianças nos primeiros anos de vida, cujas mães foram acometidas por Dengue e Zika durante a gestação.
- Identificar os fatores associados ao risco nutricional e de saúde de crianças frente às arboviroses em estudo."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e os benefícios apresentados foram:

Riscos:

- Participantes maiores de idade, os riscos envolvidos na pesquisa são: durante aplicação do questionário e entrevistas sentir-se constrangido perante o entrevistador por divulgar informações pessoais, familiares e profissionais sensíveis; na análise documental, poderá existir o risco de perda de segurança dos documentos de registro de dados de saúde (cartão da gestante, prontuários, etc), divulgação de dados confidenciais e estigmatização pela divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação. Para a minimização dos possíveis riscos, será adotado as seguintes medidas: aplicação de questionário e entrevistas serão conduzidas por equipe capacitada e treinada, em local reservado; o(a) pesquisador(a) responsável estará à disposição para acolher as dúvidas e questionamentos, garantindo a liberdade do pesquisado em não responder questões constrangedoras; limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa; garantir a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras); assegurar a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes

Bairro: Campus Universitário

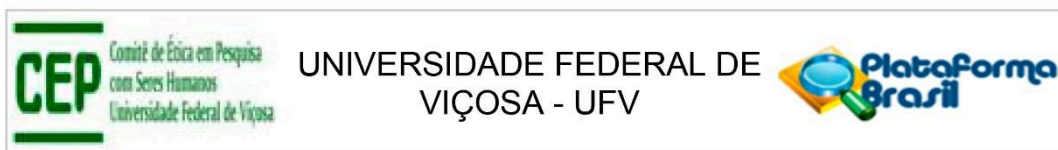
CEP: 36.570-900

UF: MG

Município: VICOSA

Telefone: (31)3899-2492

E-mail: cep@ufv.br

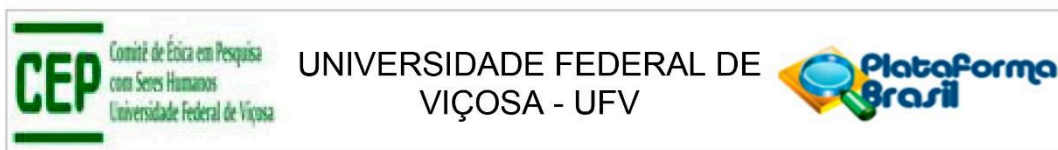


Continuação do Parecer: 2.705.484

- Participante menores de idade: os riscos são durante a coleta de sangue sentir dor, apresentar hematoma ou outro desconforto local, desmaios ou infecção no local da punção; uso da amostra para novas pesquisas sem a autorização do participante; descarte inadequado do material utilizado na coleta de sangue; na avaliação

antropométrica a criança pode apresentar desconforto ou inibição ao ser pesada e medida por profissional de saúde; na aplicação do questionário o responsável pelo menor poderá sentir-se constrangido perante o entrevistador por divulgar informações familiares sensíveis, como as referentes à presença de doença congênita; na análise documental poderá ocorrer risco de perda de segurança dos documentos de registro de dados de saúde (cartão de vacina, cartões de acompanhamento do crescimento e desenvolvimento, prontuários, etc); divulgação de dados confidenciais e estigmatização pela divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação. Para a minimização dos possíveis riscos, as seguintes medidas serão adotadas: para a coleta de sangue será selecionado laboratório com equipe qualificada para coleta de material biológico em crianças; utilização de material descartável adequado para a faixa etária; utilização de serviços de laboratórios de análises bioquímicas certificados e com profissionais treinados em normas de segurança, capacitados para coleta de sangue do público infantil e com local reservado para este procedimento; garantia de que o material biológico e os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo; na avaliação antropométrica: realização da pesagem e aferição do comprimento em local tranquilo, na presença do responsável, com utilização de equipamento adequado e de boa qualidade para reduzir o tempo de contato ao mínimo possível. O condutor desta atividade será um profissional treinado em técnicas antropométricas padronizadas pelo Ministério da Saúde. Na aplicação de questionário: as atividades serão conduzidas por equipe capacitada e treinada, em local reservado. O(a) pesquisador(a) responsável estará à disposição para acolher as dúvidas e questionamentos, garantindo a liberdade do pesquisado em não responder questões consideradas por este como constrangedoras. Na análise documental: limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa. Garantir a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras). Assegurar a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.705.484

Benefícios:

Como benefício direto, o estudo pretende caracterizar o perfil das infecções por arboviroses (Dengue e Zika) frente aos fatores nutricionais e de saúde maternos, demonstrando possíveis associações com demais condições biológicas, assistenciais, sociodemográficas, econômicas e ambientais. Também pretende-se gerar uma nova ferramenta tecnológica que possa auxiliar no monitoramento e controle das arboviroses Dengue e Zika durante a gestação e seus eventos adversos neste grupo e em seus conceitos. Os benefícios indiretos para os participantes estão relacionados à avaliação do estado nutricional e bioquímico das crianças participantes do estudo, cujos resultados poderão fornecer um panorama da saúde infantil das crianças cujas mães foram acometidas por arboviroses durante a gestação.

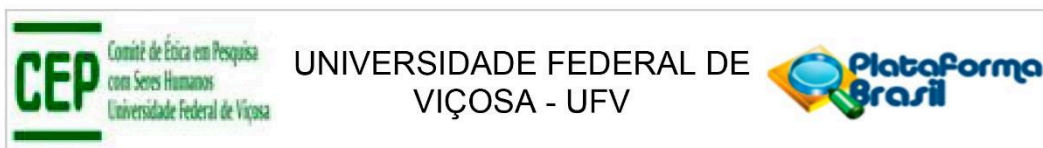
Os pesquisadores citaram adequadamente os riscos e os benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizado um estudo de natureza observacional, avaliativo e exploratório, com abordagem qualitativa. O universo da pesquisa será composto pela capital mineira, Belo Horizonte e por município da mesorregião da Zona da Mata, selecionados pela presença e atuação da vigilância em saúde: Ponte Nova, Manhuaçu, Viçosa, Muriaé, Ubá, Juiz de Fora, Cataguases. Os sujeitos em análise serão os coordenadores da Atenção Primária, mulheres que tiveram infecção por Dengue durante a gestação; mulheres que tiveram infecção por Zika durante a gestação e seus conceitos, residentes nos municípios selecionados. Como técnica de coleta de dados serão utilizados:

- a) prospecção de dados secundários de gestantes e crianças em sistemas de informações oficiais, documentos gerenciais locais, prontuários e cartões da gestante, prontuários e caderneta de Saúde das crianças cujas mães foram acometidas por arboviroses durante a gestação;
- b) aplicação de questionários estruturados com mulheres infectadas por pelas arboviroses Dengue e Zika durante a gestação;
- c) georreferenciamento de domicílios das mulheres acometidas por arboviroses e estruturas de saúde nos locais de estudo;
- d) com profissionais coordenadores de serviço de Atenção Primária;
- e) aplicação de questionário semiestruturado visando reconhecimento da saúde das crianças cujas mães foram acometidas por arboviroses durante a gestação;

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.705.484

f) avaliação do estado nutricional por meio inquérito alimentar, técnicas antropométricas e exames bioquímicos de crianças cujas mães foram acometidas por arboviroses durante a gestação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram:

- Folha de rosto
- TCLE para adulto e para responsável de menor de idade.
- Projeto detalhado
- Carta resposta
- Autorizações

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

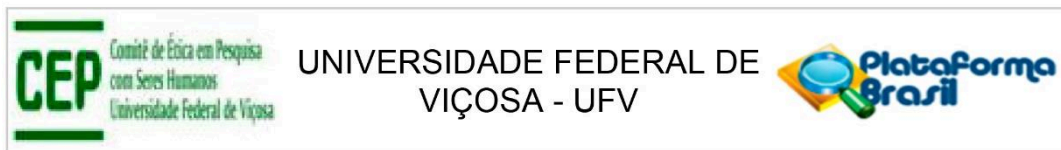
Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1006071.pdf	15/05/2018 17:08:00		Aceito

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.705.484

Outros	cartarespostapendenciasprojetoarboviro sesmaio2018.pdf	15/05/2018 17:05:28	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmenordeidademodificadomaio2018 .pdf	15/05/2018 17:04:42	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Cronograma	cronogramadeatividadesmaio2018.pdf	15/05/2018 17:03:58	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_2497350.pdf	10/04/2018 10:28:12	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	autorizacaovicosa.pdf	10/04/2018 10:24:13	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Autorizacaouba.pdf	10/04/2018 10:23:55	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	autorizacaopontenova.pdf	10/04/2018 10:23:18	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Autorizacaomuriae.pdf	10/04/2018 10:22:57	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Autorizacaomanhacu.pdf	10/04/2018 10:22:37	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Autorizacaojuizdefora.pdf	10/04/2018 10:22:18	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Autorizacaocataguases.pdf	10/04/2018 10:21:38	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Outros	Cartarespostapendenciasprojetoarboviro sesabril2018.pdf	10/04/2018 10:18:44	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEadultomodificado.doc	10/04/2018 10:10:14	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Orçamento	orcamentodetalhadoejustificado.pdf	10/04/2018 10:09:51	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhadobrochurainvestigadorm odificado.pdf	10/04/2018 10:02:54	Ariadne Barbosa do Nascimento Einloft	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	12/11/2017 18:44:23	Glauce Dias da Costa	Aceito

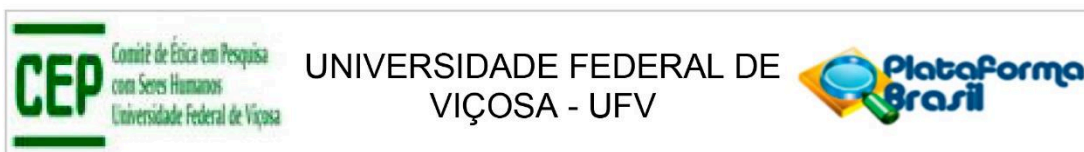
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.705.484

VICOSA, 11 de Junho de 2018

Assinado por:
HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“Vigilância em saúde no monitoramento de gestantes infectadas por arboviroses (dengue e zika) e seus eventos adversos em conceptos na Zona da Mata mineira”**, que será realizada com mulheres que foram infectadas por Dengue ou Zika durante a gestação e profissionais da Vigilância em Saúde e da Atenção Primária dos municípios polo de saúde da Zona da Mata e da capital mineira.

Esta pesquisa pretende avaliar as características das práticas da Vigilância em Saúde dos municípios Juiz de Fora, Ubá, Ponte Nova, Manhuaçu, Cataguases, Viçosa e Muriaé, para desenvolver nova ferramenta tecnológica para o controle e monitoramento da Dengue e Zika nos grupos gestantes e seus conceptos, bem como dos efeitos adversos decorrentes dessas arboviroses.

Visando alcançar estes objetivos serão adotados os seguintes procedimentos: entrevistas profissionais de saúde e mulheres, com duração prevista de 60 minutos cada; questionário estruturado destinado aos profissionais de saúde, com duração prevista de 60 minutos; análise de documentos e de bancos de dados.

A pesquisa tenciona como benefícios diretos aos participantes o diagnóstico situacional das referidas arboviroses nos municípios, bem como o desenvolvimento de ferramenta tecnológica para utilização em trabalho de campo para o monitoramento da Dengue e Zika. Os benefícios indiretos estão relacionados ao diagnóstico das ações das vigilâncias em saúde, auxiliando os municípios no processo de gestão compartilhada. Ao atender às particularidades de cada localidade e facilitando a construção de estratégias de superação dos desafios em parceria com a gestão municipal e os agentes de prática, espera-se que a implementação de ações e políticas que daí possam advir estejam em acordo com o contexto cultural, econômico e político local, para promover melhores condições de vida e saúde da população.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em:

- Aplicação do questionário e entrevistas: constrangimento perante o entrevistador por divulgar informações pessoais, familiares e profissionais sensíveis.

- Análise de documentos gerenciais, organizacionais e de bancos de dados: risco de perda de segurança dos documentos de registro de dados de saúde (cartão da gestante, prontuários, etc); divulgação de dados confidenciais e estigmatização pela divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação.

Para a minimização dos possíveis riscos, as seguintes medidas serão adotadas:

- Aplicação de questionário e entrevistas: as atividades serão conduzidas por equipe capacitada e treinada, em local reservado. O(a) pesquisador(a) responsável estará à disposição para acolher as dúvidas e questionamentos, garantindo a liberdade do pesquisado em não responder questões constrangedoras.

- Análise de documentos e de bancos de dados: limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa. Garantir a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras). Assegurar a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Para participar deste estudo o voluntário não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, diante de eventuais danos, identificados e comprovados, decorrentes da pesquisa, terá assegurado o direito à indenização. O(a) Sr.(a) terá pleno direito de retirar seu consentimento e interromper sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio. A participação será voluntária e a recusa não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que será atendido(a) pelo pesquisador. O(a) participante não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar. O nome ou o material que indique a participação do voluntário não serão liberados sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo uma arquivada pela pesquisadora responsável no Laboratório de Planejamento e Gestão em Saúde – LabPlanGest, localizado no anexo do Prédio do Centro de Ciências Biológicas, Campus Universitário da Universidade Federal de Viçosa e a outra via será fornecida ao Sr.(a).

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, e depois desse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial à

Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, contato _____, autorizo minha participação e declaro que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “**Vigilância em saúde no monitoramento de gestantes infectadas por arboviroses (dengue e zika) e seus eventos adversos em conceitos na Zona da Mata mineira**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

, _____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do participante voluntário

Assinatura do Pesquisador

Em caso de discordância ou irregularidades sob o aspecto ético desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP/UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade Federal de Viçosa

Edifício Arthur Bernardes, _____ piso inferior
Av. PH Rolfs, s/n – Campus Universitário. Cep: 36570-900 Viçosa/MG.

Telefone: (31)3899-2492

Email: cep@ufv.br

Coordenadora do projeto: Profa.Glauce Dias da Costa

Telefone: (31) 3899-3733

E-mail: glauce.costa@ufv.br

ANEXO 3 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA

SINAN

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA

Nº

Caso suspeito de dengue: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae. aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravado/doença 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA		Código (CID10) A 90 A 92	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação		Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento			
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-E ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica					
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência		Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)	
Dados clínicos e laboratoriais						
Inv.	31 Data da Investigação		32 Ocupação			
Dados clínicos	33 Sinais clínicos 1-Sim 2- Não					
	☐ Febre ☐ Cefaleia ☐ Vômito ☐ Dor nas costas ☐ Artrite ☐ Petéquias ☐ Prova do laço positiva ☐ Mialgia ☐ Exantema ☐ Náuseas ☐ Conjuntivite ☐ Artralgia intensa ☐ Leucopenia ☐ Dor retroorbital					
Dados laboratoriais	34 Doenças pré-existent 1-Sim 2- Não					
	☐ Diabetes ☐ Hepatopatias ☐ Hipertensão arterial ☐ Doenças auto-imunes ☐ Doenças hematológicas ☐ Doença renal crônica ☐ Doença ácido-péptica					
	Sorologia (IgM) Chikungunya					
	35 Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		36 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		37 Exame PRNT Data da Coleta	
					38 Resultado S1 ☐ S2 ☐ PRNT ☐ 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	Sorologia (IgM) Dengue					
	39 Data da Coleta		40 Resultado		41 Exame NS1 Data da Coleta	
			1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		42 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado	
	43 Isolamento Data da Coleta		44 Resultado		45 RT-PCR Data da Coleta	
			1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não Realizado		46 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não Realizado	
47 Sorotipo 1- DENV 1 2- DENV 2 3- DENV 3 4- DENV 4		48 Histopatologia		49 Imunohistoquímica		
		1- Compatível 2-Incompatível 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		

Chikungunya/Dengue

Sinan Online

SVS 14/03/2016

Hospitalização	50 Ocorreu Hospitalização? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado ☐		51 Data da Internação		52 UF	53 Município do Hospital		Código (IBGE)	
	54 Nome do Hospital		Código		55 (DDD) Telefone				
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)								
	56 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado ☐		57 UF		58 País				
	59 Município		Código (IBGE)		60 Distrito		61 Bairro		
	62 Classificação 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya ☐		63 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação ☐		64 Apresentação clínica ☐ 1- Aguda ☐ 2- Crônica				
	65 Evolução do Caso ☐ 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado		66 Data do Óbito		67 Data do Encerramento				
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave								
	68 Dengue com sinais de alarme 1-Sim 2- Não ☐		Vômitos persistentes ☐		Aumento progressivo do hematócrito ☐		69 Data de início dos sinais de alarme:		
	☐ Hipotensão postural e/ou hipotímia		Dor abdominal intensa e contínua ☐		Hepatomegalia >= 2cm ☐				
	☐ Queda abrupta de plaquetas		Letargia ou irritabilidade ☐		Acúmulo de líquidos ☐				
			Sangramento de mucosa/outras hemorragias ☐						
70 Dengue grave 1-Sim 2- Não		Extravasamento grave de plasma:		Sangramento grave:					
☐ Pulso débil ou indetectável		☐ Taquicardia		☐ Hematêmese ☐ Metrorragia volumosa					
☐ PA convergente <= 20 mmHg		☐ Extremidades frias		☐ Melena ☐ Sangramento do SNC					
☐ Tempo de enchimento capilar		☐ Hipotensão arterial em fase tardia		Comprometimento grave de órgãos:					
☐ Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória				☐ AST/ALT > 1.000 ☐ Miocardite ☐ Alteração da consciência					
☐ Outros órgãos, especificar:									
71 Data de início dos sinais de gravidade:									
Informações complementares e observações									
Observações Adicionais									
Investigador	Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde				
	Nome		Função		Assinatura				

Chikungunya/Dengue

Sinan Online

SVS 14/03/2016

ANEXO 4 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE ZIKA

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO

Nº

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2 Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica			
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe	
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência	27 CEP
	28 (DDD) Telefone	29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Conclusão			
	31 Data da Investigação	32 Classificação Final 1 - Confirmado 2 - Descartado	33 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	
	Local Provável da Fonte de Infecção			
34 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		35 UF	36 País	
Conclusão	37 Município	Código (IBGE)	38 Distrito	39 Bairro
	40 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito pelo agravado notificado 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado	
	42 Data do Óbito	43 Data do Encerramento		
	Informações complementares e observações			
Observações adicionais				
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde
	Nome	Função	Assinatura	
	Notificação/conclusão		Sinan NET	SVS 27/09/2005