



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA**

PEDRO PAULO BASTOS FILHO

**SOROPREVALÊNCIA DAS ARBOVIROSES: ZIKA, DENGUE E
CHIKUNGUNYA EM PARTURIENTES DE UMA MATERNIDADE
PÚBLICA DE SALVADOR, APÓS EPIDEMIA DE ZIKA VÍRUS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador
2023**

PEDRO PAULO BASTOS FILHO

**SOROPREVALÊNCIA DAS ARBOVIROSES: ZIKA, DENGUE E
CHIKUNGUNYA EM PARTURIENTES DE UMA MATERNIDADE
PÚBLICA DE SALVADOR, APÓS EPIDEMIA DE ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina

Autor: Pedro Paulo Bastos Filho

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima

- **Coorientadora:** Prof^a. Dr^a. Isadora Cristina de Siqueira

**Salvador
2023**

PEDRO PAULO BASTOS FILHO

“SOROPREVALÊNCIA DAS ARBOVIROSES: ZIKA, DENGUE E CHIKUNGUNYA EM PARTURIENTES DE UMA MATERNIDADE PÚBLICA DE SALVADOR, APÓS EPIDEMIA DE ZIKA VÍRUS”

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 27 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Antônio Carlos Vieira Lopes
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof. Dr. Raul Coelho Barreto Filho
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS

Prof.^a Dra. Márcia Sacramento Cunha Machado
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS

*Os sonhos precisam ser
vividos, para se entender a
importância
de realizá-los.*

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

IPERBA - Instituto de Perinatologia da Bahia

Fiocruz - Fundação Instituto Oswaldo Cruz

Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA USA

FONTES DE FINANCIAMENTO

Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico [CNPq 443875/2018]

Organização Mundial da Saúde HRP/TDR/Paho Joint Small Grants Program for research on the ZIKV outbreak in the Americas [770084-0/2017]

Fundação de Suporte à Pesquisa do Estado da Bahia [FAPESB 19.573.201.5418]

Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos-NIH NIAID U01AI151698, United World Antiviral Research Network, part of the NIAID CREID network.

EQUIPE

Dr. Pedro Paulo Bastos Filho

mestrando da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Prof. Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima – orientador

Prof. Colaborador da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof^a. Dr^a. Isadora Cristina de Siqueira – coorientadora

Coordenadora de Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz-FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Na minha trajetória até aqui, tenho muito a agradecer: a Deus, pelo dom da vida e pela família na qual nasci e fui educado. Minha mãe, Eunice de Andrade Bastos, professora de matemática, sempre generosa e participativa em toda nossa educação. Meu pai, Pedro Paulo Bastos, médico ginecologista e obstetra, estudioso, determinado, sempre ao meu lado como professor, amigo, colega e, mais tarde, sócio.

Aos meus irmãos, também médicos, Augusto Cesar de Andrade Bastos e Regina Eunice de Andrade Bastos, que sempre acreditaram no meu potencial.

Agradecimento especial à minha família constituída: minha esposa, meu amor, companheira de jornada de quase 20 anos, Perla Lemos Bastos, sempre me incentivando a galgar novos passos e compreensiva nas ausências em função das atividades profissionais e estudantis, grande incentivadora da realização dessa pós-graduação. Aos meus filhos Davi, Gabriel e Theo, motores que nos alavancam, incentivaram e cobraram o desempenho que cobro deles na escola.

Muitos me ajudaram nesse percurso que ora concluo: meus orientadores: Prof. Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima e Prof^a. Dr^a. Isadora Cristina de Siqueira, pela diligência, competência e ensinamentos na construção deste trabalho.

Meus agradecimentos ao nosso grupo de pesquisa, cada qual com uma função e todos participando na elaboração do projeto que ora apresento. São eles: Marcos Vinicius Lima de Oliveira Francisco; Cleiton Silva Santos; Breno Lima de Almeida; Daniel Vieira Browne Ribeiro; Indira Maria Bertani de Araujo e Jayant Rajant.

Agradecimento especial ao professor Dr. Jayant Rajant, pela disponibilidade de vir da Universidade da Califórnia-San Francisco nos ajudar e trazer o financiamento dos kits para a realização dos exames.

Gratidão aos nossos mestres, que nos propiciaram ensinamentos valiosos e atualizados, nos direcionando como educadores e educandos. Aos colegas, pela parceria, risadas, compartilhamentos diversos de experiência, conhecimento e

cumplicidade nas dificuldades, quero agradecer a todos na pessoa da nossa líder Vanessa Fragoso.

Agradecimento a Silvana Pereira, assessora de pesquisa científica médica, amiga, que vem me ajudando desde o anteprojeto até a confecção final desta dissertação.

Agradeço às instituições que participaram deste estudo, nos dando a autorização e o suporte para a execução: Universidade da Califórnia-San Francisco, Instituto Gonçalo Moniz-Fiocruz, Instituto de Perinatologia da Bahia-IPERBA-SESAB e a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Agradeço a todos na figura da nossa diretora Dr^a. Dolores Fernandez.

Por fim, e não menos importante, agradeço às pacientes que se dispuseram a ser parte desta pesquisa e que, no final, são o motivo da necessidade de nosso avanço científico.

RESUMO

As Arboviroses representam um grande problema de saúde pública no Brasil. Dengue (DENV-1994) tem sido epidêmica por décadas, e a introdução dos vírus da Zika (ZIKV- 2015) e Chikungunya (CHIKV-2014) impuseram uma carga significativa ao país. O presente estudo se propõe a investigar a soroprevalência de Zika, Dengue e Chikungunya em mulheres em Salvador, Bahia-Brasil. Método: Estudo observacional de corte transversal envolvendo mulheres no puerpério imediato admitidas para o parto em uma maternidade pública de Salvador-Bahia, Brasil. Foram medidos IgG anti-ZIKA, anti-Dengue e anti-Chikungunya pelo método de ELISA. Resultados: Um total de 302 participantes foram arroladas para o estudo. A idade média foi de 26 anos, IQR (21-33). A maioria se declarou de raça parda ou negra (92,4%). A soroprevalência foi de 57%, IC 95% (51,33-62,44) para Zika: 91,4%, IC 95% (87,44-93,89) para Dengue e 7,6%, IC 95% (4,90-11,20) para Chikungunya. Muitas não tinham conhecimento de infecção prévia por Arbovirus, assim 67 (22,3%) reportaram história de infecção prévia por Zika, 34 (11,1%) por Dengue e 9 (3%) por Chikungunya. Conclusão: Indica-se alta prevalência de infecção prévia por Zika e dengue na população estudada. A maioria das participantes foram susceptíveis a infecção futura pelo vírus da Chikungunya, o que sinaliza a necessidade de intervenções educacionais para a prevenção. Os resultados sugerem a necessidade de vigilância epidemiológica contínua das Arboviroses, particularmente entre mulheres residentes em regiões de alto risco.

Palavras-chave: Dengue vírus; Chikungunya vírus; Zika vírus; postpartum period; Arbovirus/arboviruses

ABSTRACT

Arboviruses represent a major challenge to public health in Brazil. Dengue (DENV) virus has been endemic for decades, and the introduction of Zika (2015) and Chikungunya (2014) viruses has imposed a significant burden on the country. The present study aimed to investigate the seroprevalence of ZIKV, DENV and CHIKV in women in Salvador, Bahia-Brazil. Method: Cross-sectional study involving postpartum women admitted to a maternity hospital in Salvador, Brazil. Anti-ZIKV, anti-DENV and anti-CHIKV IgG was measured by ELISA. Results: A total of 302 women were enrolled with a median age: 26 years, IQR (21-33). Most self-declared mixed-race or black skin color (92.4%). The seroprevalence was 57% for ZIKV; 91.4% for DENV and 7.6% for CHIKV. Most participants denied awareness of previous arboviral infection, although 67 (22.3%) reported a previous history of ZIKV infection, 34 (11.1%) DENV infection and 9 (3%) CHIKV infection. Conclusion: Our data indicate a high prevalence of past ZIKV and DENV infections in the population studied. Most of the participants remain susceptible to future CHIKV infection, highlighting the need for preventive and educational interventions. Our results suggest the need for continuous epidemiological surveillance of arboviral diseases, particularly among women residing in at-risk regions.

Keywords: Dengue vírus; Chikungunya vírus; Zika vírus; postpartum period; Arbovirus/arboviruses

ÍNDICE DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Soropositividade para Dengue, Chikungunya e Zika entre 302 parturientes de uma maternidade pública de Salvador, Brasil, 2017.....	22
--	-----------

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sociodemográficos das 302 parturientes (Salvador, Brasil, 2017)	21
Tabela 2 – Dados clínicos das 302 parturientes (Salvador, Brasil, 2017)	22
Tabela 3 – Soroprevalência de Zika, Dengue e Chikungunya numa maternidade pública de Salvador, Brasil, 2017.	23

LISTA DE ABREVIações

ADEM	Acute Disseminated encephalomyelitis
CHIKV	Vírus Chikungunya
DENV	Vírus dengue
ECDC	Centro de Controle de Doenças da União
Europeia ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	Imunoglobulina G
IGM-FIOCRUZ	Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz
IPERBA	Instituto de Perinatologia da Bahia
IQR	Intervalo interquartil
PRNT	Plaque Reduction Neutralizing Test
SESAB	Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TORCH	Toxoplasmose, outros – Sífilis, Rubéola, Citomegalovírus e
Herpes	
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain
Reaction RNA	Ribonucleic Acid
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ZIKV	Zika Vírus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo primário:	18
2.2 Objetivo secundário:.....	18
3 MATERIAL E MÉTODO:	19
3.1 Aspectos éticos:	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	30
Anexo I – Parecer Consubstanciado do CEP.....	30
Anexo II – TCLE	36
Anexo III – Questionário	39
Anexo IV – Artigo submetido para publicação	44

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses (*arthropode borne viruses*) são viroses causadas por vírus que se difundem por vetores. Várias são essas viroses, mas no Brasil, os vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV) são os mais prevalentes.

Nos anos de 2015 e 2016, houve uma epidemia pelo Zika vírus que ocorreu principalmente no Nordeste do país. Outras arboviroses já vinham acometendo a população havia décadas, como a dengue e, mais recentemente, a Chikungunya. O Zika Vírus (ZIKV) é um arbovírus da família flavivírus, transmitido pelo mosquito *Aedes ssp.*, descrito, em 1954, pela primeira vez, na floresta Zika em Uganda, na África⁽¹⁾. Casos esporádicos foram relatados desde então, em países daquele continente^(2,3). Em 2007, surgiu o primeiro surto fora do eixo África/Ásia, nas Ilhas Yap, dos Estados Federados da Micronésia, tendo sido identificado o ácido ribonucleico - RNA do vírus pela técnica de *Reverse transcription polymerase chain reaction* - RT-PCR. Nessa ocasião, 58% dos casos testados foram positivos para o vírus, e estimativas foram feitas de que 73% da população da ilha teria sido infectada⁽⁴⁾.

Em 2013, ocorreu uma epidemia semelhante à ocorrida na Ilha Yap, na Polinésia Francesa, na qual 8.510 pacientes foram relatados como suspeitos e 53% dos casos foram confirmados. Naquela ocasião, houve também uma notificação aumentada de problemas neurológicos, com notificação de 72 casos graves e 40 casos de síndrome de Guillain-Barré, taxa 20 vezes maior que a esperada para o período^(5,6).

No início de 2015, foram relatados casos de doença exantemática, com *rash* cutâneo, poliartralgia, febre e edema periarticular, inicialmente desconhecida e de curso limitado, no Nordeste do Brasil. Zanluca e colaboradores⁽⁷⁾, em março do mesmo ano, relataram positividade para ZIKV no soro de oito pacientes no Rio Grande do Norte. No mesmo período, foram identificados sete casos de ZIKV em Salvador-BA⁽⁸⁾. A partir de então, houve rápida disseminação para todos os estados do Brasil e, em Salvador, a partir de maio de 2015, foram notificados 17.440 casos suspeitos⁽⁹⁻¹⁰⁾. Na Bahia, em 2015, 168 casos de doenças neurológicas associadas com manifestações exantemáticas prévias foram relatados. Desses, 37,5% foram confirmados como síndrome de Guillain-Barré, e outros 42,7% ainda permaneciam em investigação, aguardando correlação com a doença viral prévia⁽¹⁰⁾.

Sendo um patógeno emergente, a apresentação clínica e possíveis complicações da infecção por ZIKV não são completamente conhecidos. Assim, uma vigilância cuidadosa deve ser mantida.

Em 22 de outubro de 2015, a Secretaria de Saúde do estado de Pernambuco comunicou ao Ministério da Saúde do Brasil a observação de aumento no número de casos de microcefalia no estado e, a partir de novembro do mesmo ano, casos de malformações congênitas relacionadas à microcefalia foram notificados ao Ministério da Saúde por outros estados.

Diversas doenças infecciosas, quando acontecem no período perinatal, podem acarretar microcefalia. As infecções mais comuns associadas a essa condição são as TORCH - Toxoplasmose, outros – Sífilis, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes, além do Parvovírus B19, Hepatites B e C e vírus da imunodeficiência humana – HIV⁽¹¹⁾. Outras condições podem causar microcefalia, desde doenças genéticas, exposição a substâncias teratogênicas, doenças maternas, complicações do parto, encefalites e traumas⁽¹²⁾.

Em novembro de 2015, o Centro de Controle de Doenças da União Europeia (ECDC) publicou o documento “Avaliação Rápida de Risco – Microcefalia no Brasil potencialmente relacionada à epidemia de Vírus Zika”. Nesse documento, é relatado que, durante o surto de Zika entre 2014 e 2015 na Polinésia Francesa, houve um aumento incomum no número de casos de microcefalia⁽¹³⁾.

A possibilidade de causa-efeito foi baseada na associação temporal e geográfica do surto de Zika no Brasil, seguido pelo aumento do número de crianças com registro de microcefalia ao nascimento, e história materna de *rash* cutâneo/febre, principalmente durante o período gestacional. Além disso, as imagens cerebrais desses bebês (ultrassonografia, tomografia ou ressonância) consistentemente mostraram lesões características de infecções congênitas: calcificações cerebrais e desenvolvimento cerebral prejudicado^(14,15).

A partir desse momento, o Ministério da Saúde do Brasil declarou estado de emergência sanitária nacional e iniciou uma investigação, a fim de verificar a hipótese de que a infecção pelo ZIKV poderia ser a causa desse surto. No decorrer das investigações, outras evidências foram reforçando essa hipótese, mediante a confirmação da presença de ZIKV em sangue e tecidos de um bebê que faleceu no estado do Ceará, apresentando microcefalia e outras malformações, bem como a identificação do vírus no líquido amniótico de duas gestantes com fetos

microcefálicos⁽¹⁴⁾, e no líquido cefalorraquidiano de recém-nascidos microcefálicos no estado da Paraíba. Posteriormente, foi identificada a presença de vírus Zika em tecido cerebral de feto com microcefalia⁽¹⁵⁾.

A ocorrência de dengue durante a gravidez é descrita desde 1948. O espectro de doença viral nas crianças varia desde doença leve a choque hemorrágico da dengue^(16,17). Complicações neurológicas e oftalmológicas também já foram relatadas, as complicações para o neonato variam desde prematuridade, morte fetal intraútero, transmissão materno-fetal a morte neonatal⁽¹⁶⁾.

Manifestações neonatais de outro arbovírus, o Chikungunya, também já foram relatadas. A transmissão perinatal pode acarretar: encefalite, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), meningite ou apenas irritabilidade relacionada a doença febril⁽¹⁸⁾. Na ilha *La Réunion*, em 2006, diversos pacientes no período neonatal foram acompanhados, um dos pacientes apresentou paralisia cerebral e cegueira, outros quatro tiveram alteração no desenvolvimento neuropsicomotor⁽¹⁹⁾.

A Bahia, estado da Região Nordeste, vem sendo acometida por epidemias sucessivas de dengue desde 1994, foi um dos primeiros estados a confirmar epidemia de Chikungunya, em setembro de 2014⁽²⁰⁾, e um dos estados onde foi identificado pela primeira vez o vírus Zika, no município de Camaçari⁽⁸⁾. Nesse cenário, epidemias concomitantes de Dengue, Zika e Chikungunya, sem precedentes, vêm ocorrendo no Brasil desde 2015, com ênfase para o estado da Bahia e outros estados do Nordeste brasileiro.

Em 2015, aproximadamente 1,6 milhão de casos de Dengue foram notificados no país, e em torno de 50.000 casos no estado da Bahia. A Chikungunya foi detectada no Brasil pela primeira vez em 2014, e em 2015 foram notificados 23.400 casos na Bahia⁹. Na epidemia de Zika vírus, em 2015, o Ministério da Saúde estimou 440.000-1.300.000 casos no país, sendo declarado o estado de emergência em Saúde Pública. Em 2016, até a semana epidemiológica 27 (09/07/2016), foram notificados 1.399.480 casos de Dengue, 169.656 casos de Chikungunya e 174.003 casos de Zika no país, sendo 59.417 casos de Dengue, 42.511 casos de Chikungunya e 48.010 casos de Zika na Bahia, confirmando o padrão de epidemia concomitante de arbovírus no estado também em 2016, como observado no ano anterior⁽¹⁰⁾.

Ocorreu no Nordeste brasileiro em outubro de 2015, uma epidemia de recém-nascidos com microcefalia, principalmente nas grandes cidades. Até o dia

20 de agosto de 2016, 9.091 casos suspeitos de microcefalia foram registrados no Brasil, sendo que o estado da Bahia notificou 1.246 casos⁽²¹⁾. Salvador, cidade com 2.675.656 habitantes e capital do estado da Bahia, notificou 645 casos de microcefalia até 02/06/2016. A Bahia notificou, de outubro de 2015 até 05 de novembro de 2016, 1.396 casos de SC ZIKAV⁽²²⁾.

As infecções clínicas e a ocorrência de microcefalia diminuíram acentuadamente a partir de 2017, e em maio deste mesmo ano o Ministério da Saúde declarou o fim da emergência em saúde pública ocasionada pelo vírus da Zika. As hipóteses relacionadas a esse fato são de controle da proliferação do mosquito *Aedes sp.* ou imunização adquirida da população após a epidemia.

Nesse contexto, torna-se importante conhecer a taxa de mulheres que já foram expostas aos vírus Zika, Dengue e Chikungunya e inferir o percentual de susceptíveis, para quem futuras intervenções de prevenção devem ser implementadas.

Com o objetivo de estabelecer um sistema de vigilância ativa para detecção de casos de infecções congênitas por vírus Zika e outras arboviroses, surgiu a necessidade de realizar estudo de soroprevalência das referidas viroses. Acredita-se que seja uma oportunidade única de gerar conhecimentos relacionados às taxas de prevalência de infecções prévias por arbovírus em gestantes. Assim, espera-se contribuir para o novo conhecimento que tem sido gerado em relação a essas devastantes doenças emergentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário:

Descrever a soroprevalência de Dengue, Zika vírus e Chikungunya em parturientes de uma maternidade pública de Salvador-Bahia.

2.2 Objetivo secundário:

Estimar relatos de infecção prévia por Zika vírus, Dengue vírus e Chikungunya vírus e resultado das sorologias.

3 MATERIAL E MÉTODO:

Estudo observacional de corte transversal realizado na maternidade Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA) – maternidade pública da rede de maternidades da Secretária Estadual de Saúde (SESAB). O trabalho foi dividido em duas etapas: coleta das amostras realizada entre setembro-dezembro de 2017 e análise das amostras de fevereiro de 2020 até dezembro de 2021. A amostra foi de conveniência, e participaram as pacientes maiores de 18 anos que concordaram em participar do estudo e ter o sangue retirado, para a realização dos exames. Naquele período, 308 pacientes concordaram em participar do estudo e tiveram amostra de sangue retirada, porém, as três sorologias só foram realizadas em 302 pacientes, seis pacientes só tiveram as sorologias para Zika e Dengue, por falta dos kits para Chikungunya, e foram excluídas das análises.

Detecção de anticorpos IgG para ZIKV, DENV, CHIKV foram realizadas por kits comerciais de ELISA (Euroimmun™, Lüberg, Alemanha), realizados de acordo com o protocolo do fabricante.

Os dados sociodemográficos e informações clínicas foram obtidas por entrevistas e a entrada dos dados e manejo dos mesmos foram feitos usando Redcap (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA).

As amostras foram coletadas por profissionais de saúde da maternidade, e um tubo de sangue foi retirado, centrifugado e separado para armazenamento a -80°C. Os testes sorológicos foram realizados no Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (IGM-FIOCRUZ).

Os resultados foram obtidos calculando uma proporção do valor de extinção da amostra do paciente sobre o valor de extinção do calibrador 2 fornecido com o kit, onde uma amostra com proporção $<0,8$ foi considerada negativa, amostras com proporção $\geq 0,8$ a $<1,1$ foram consideradas limítrofes, e as amostras com uma razão $\geq 1,1$ foram consideradas positivas para detecção de anticorpos IgG específicos.

Foram realizadas análises descritivas da população do estudo. Os dados categóricos foram descritos utilizando proporções com intervalos de confiança de 95%, e os dados numéricos descritos por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Os dados foram tratados usando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-26).

3.1 Aspectos éticos:

Todas as participantes concordaram em aderir ao estudo e assinar o TCLE, contendo informações explícitas sobre a natureza e os objetivos da pesquisa, em linguagem apropriada ao nível educacional da população-alvo do estudo.

O banco de dados contendo informações demográficas e clínicas da pesquisa teve acesso limitado para evitar quebra do sigilo das informações armazenadas e garantir a privacidade dos indivíduos participantes.

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do IGM-Fiocruz (CAAE: 51889315.7.0000.0040). A todas as voluntárias foi solicitado o preenchimento de TCLE, e sua identidade preservada mediante uso de códigos. Os riscos para as participantes foram mínimos, já que envolveu procedimentos de rotina, como obtenção de sangue periférico.

A recusa de participação não implicou no curso de seu tratamento.

4 RESULTADOS:

De 900 (novecentas) pacientes internadas no período de setembro a novembro de 2017, foram recrutadas 302, que assinaram o TCLE e consentiram na retirada do sangue para o estudo. Os aspectos sociodemográficos da amostra podem ser vistos na Tabela 1. A mediana da idade foi de 26 anos, IQR (21-33). A maioria delas eram pardas ou negras, e aproximadamente 50% eram solteiras e tinham concluído o ensino médio.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos das 302 parturientes (Salvador, Brasil, 2017)

Características	N (%)
Raça declarada	
Negra	121 (40.1)
Parda	158 (52.3)
Branca	23 (7.6)
Outros	0 (0.0)
Escolaridade	
Ensino fundamental	93 (30.8)
Ensino médio	168 (55.6)
Ensino superior	41 (13.6)
Renda familiar com base no salário mínimo	
<1 S.M	38 (12.6)
≥1 S.M	222 (73.5)
Desconhecido	42 (13.9)
Estado civil	
Solteira	148 (49.0)
Casada	49 (16.2)
Divorciada	1 (0.3)
União estável	104 (34.4)
Histórico obstétrico	
Primigesta	108 (35.8)
Secundigesta	93 (30.8)
Multigesta	101 (33.4)

** Com base no salário mínimo (SM) em 2017(R\$ 954,00)

Os dados clínicos estão apresentados na Tabela 2 e, das infecções pesquisadas, 8,3% apresentavam sífilis concomitante. A minoria das pacientes sabia ter tido doença relacionada aos vírus pesquisados, e só 19 de 302 (6,3%), foram negativas para os três vírus. Muitas foram positivas para dois ou três dos vírus, como mostra o diagrama de Venn do Gráfico 1.

Tabela 2 – Dados clínicos das 302 parturientes (Salvador, Brasil, 2017)

Características	N (%)
História de doenças prévias ou crônicas	
Nenhuma	274 (90.7)
Diabetes	4 (1.3)
Hipertensão	20 (6.6)
Hepatite B	1 (0.3)
Hepatite C	0 (0.0)
Sífilis	25 (8.3)
HIV	0 (0.0)
Infecção autodeclarada por Chikungunya	
Sim	9 (3.0)
Infecção autodeclarada de dengue	
Sim	34 (11.3)
Infecção autodeclarada por Zika	
Sim	67 (22.2)

O diagrama de Venn abaixo mostra as intersecções entre as soroprevalências das arboviroses estudadas, mostrando a concomitância dessas viroses naquele período.

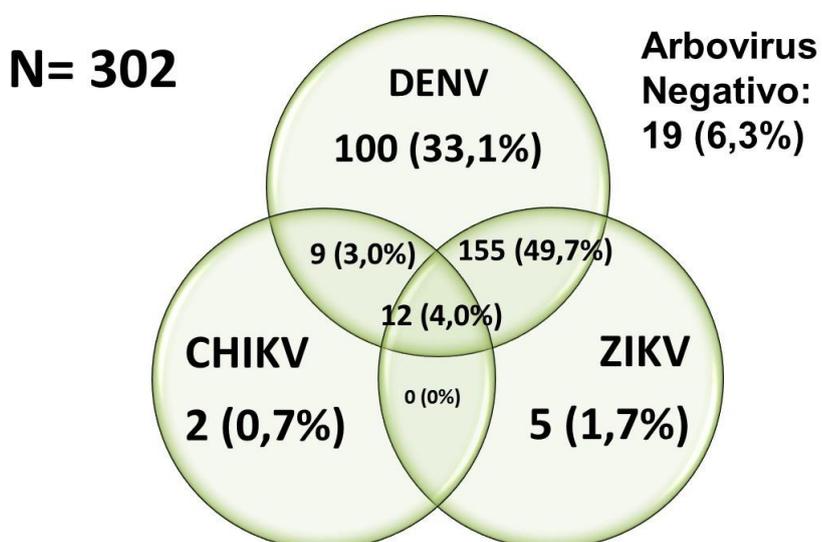


Gráfico 1 – Soropositividade para Dengue, Chikungunya e Zika entre 302 parturientes de uma maternidade pública de Salvador, Brasil, 2017.

Na Tabela 3, descreve-se uma alta prevalência de IgG para Zikv- 57%, IC 95% (51,33-62,44) e Denv-91,36%, IC (87,44- 93,89) e baixa prevalência para Chikungunya-7,6%, IC (4,90-11,20), na população de mulheres parturientes internadas no IPERBA.

Tabela 3 – Soroprevalência de Zika, Dengue e Chikungunya numa maternidade pública de Salvador, Brasil, 2017.

RESULTADO	ZIKA		DENGUE		CHIKV	
	N	% / CI - 95%	N	% / CI - 95%	N	% / CI - 95%
POSITIVO	172	57 (51,33 -62,44)	275	91,36 (87,44 - 93,89)	23	7,6 (4,90 - 11,20)
NEGATIVO	114	37,7 (32,4-43,3)	25	8,3 (5,5-11,8)	279	92,4 (89-95)
INCONCLUSIVO	16	5,3 (3,2-8,3)	2	0,7 (0,1-2,2)		
TOTAL	302	100	302	100	302	100

5 DISCUSSÃO

Após a introdução do Zika vírus e Chikungunya no Brasil, em 2014 e 2015, respectivamente, poucos estudos foram feitos para estimar a prevalência desses vírus no país. O presente trabalho visa a obter informações sobre essas prevalências, ainda mais, a amostra é de uma população de puérperas, que são o público mais importante a ser avaliado, por suas implicações na gravidez^(13,19). A Região Nordeste, onde o trabalho foi desenvolvido, também foi uma das mais afetadas do país.

Nas regiões com epidemias documentadas de ZIKV, poucos estudos de prevalência foram feitos. No entanto, os dados disponíveis mostram alta prevalência de anticorpos IgG no período pós-epidêmico, sugerindo alta circulação viral nas comunidades afetadas. Na Polinésia Francesa, um estudo populacional evidenciou prevalência de 49% de IgG para ZIKV nos indivíduos estudados⁽⁵⁾. Os resultados do presente estudo demonstraram uma soroprevalência mais elevada (57%), em consonância com outro estudo realizado na mesma cidade, que constatou uma soroprevalência de 63%⁽²³⁾. Estudos com gestantes são ainda mais escassos⁽²⁴⁾. Os resultados de IgG para ZIKV podem ser tão diferentes quanto 30,77% na Tailândia e 89% na Colômbia^(25, 28).

Em relação à soroprevalência para Dengue, os resultados têm sido diversos, com diferenças tanto entre os continentes, quanto nas diferentes regiões do Brasil⁽²⁷⁾. Regiões do Caribe e da América Latina têm demonstrado altas prevalências de IgG para dengue, incluindo uma amostra com 100% de positividade, na Jamaica e St. Kitts Nevis⁽²⁸⁾. No Brasil, a soropositividade para Dengue varia amplamente entre as regiões e entre os diversos períodos de estudo, com uma amplitude de 3 a 97%^(27; 29). O índice de positividade de IgG para dengue no presente estudo (91,4%), em puérperas, é semelhante a outro estudo realizado no Nordeste brasileiro, com prevalência de 95,1%⁽³⁰⁾.

O vírus Chikungunya tem uma prevalência altamente variável no mundo, indo de 0,4 a 82%^(26,27). No Brasil, estudos feitos no Nordeste identificaram frequências entre 20 a 57%^(31, 32). Um estudo de coorte realizado em Fortaleza revelou uma prevalência de 37,2% de IgG para Chikungunya, em mulheres em idade reprodutiva⁽³³⁾. No presente estudo, em Salvador, detectou-se uma

prevalência de 7,6%, muito inferior aos demais levantamentos, porém semelhante a outro estudo realizado nesta capital, que encontrou prevalência de 11,8%⁽³⁴⁾. Importante salientar que esses achados reportam uma alta suscetibilidade a essa infecção na população estudada.

Observou-se uma grande discrepância entre o número de pessoas que tinham conhecimento da infecção prévia por arbovírus e a prevalência de IgG para os vírus estudados. Como exemplo, no presente estudo, apenas 11,7% das pacientes informaram ter tido Dengue, enquanto a soroprevalência de IgG para Dengue foi de 91,4%. É sabido que muitas arboviroses são assintomáticas. Estudos de soroprevalência avaliando pacientes sintomáticos *versus* assintomáticos revelam que a grande maioria dos pacientes não tinha conhecimento de infecção anterior. Na Guiana Francesa, a proporção de mulheres grávidas sintomáticas para infecção por Zika vírus variou de 17 a 35%⁽³⁵⁾, enquanto a soroprevalência foi de 77%. Esses achados corroboram o que foi encontrado no presente estudo, quando os relatos de infecção prévia foram de 22,3%, e a sorologia IgG para Zika foi de 57%.

Uma limitação deste estudo foi a não realização de um teste de neutralização a exemplo do teste de neutralização por redução em placa (PRNT). Empregaram-se kits comerciais com especificidades satisfatórias (Euroimmun™, Lüberg, Alemanha), a reação cruzada entre Flavivírus (Dengue e Zika vírus) pode ocorrer, no entanto, as taxas de prevalência entre Zika vírus e Dengue foram semelhantes às de outro estudo feito na mesma localidade e com realização de PRNT e IgG para Zika e Dengue, no qual os autores encontraram taxa de 63,3% de IgG para Zika, e 62,5% utilizando o PRNT, demonstrando uma alta concordância entre os dois métodos⁽³⁶⁾.

O presente estudo indica uma alta prevalência de infecção passada por Zika vírus e Dengue, em mulheres no pós-parto, demonstrando que a epidemia de 2015-2016 de Zika vírus atingiu grande parte da população regional, em concomitância com a endemia de Dengue. A alta frequência de anticorpos contra esses Flavivírus na população estudada pode estar ligada ao acentuado declínio da infecção pelo Zika vírus no ano de 2017, ressaltando-se a permanência da circulação do vetor, responsável pela transmissão endêmica da Dengue e esporádica de Zika⁽³⁷⁾.

CONCLUSÃO

Os resultados referentes ao objetivo primário evidenciam uma alta prevalência de infecção por arboviroses em mulheres no puerpério imediato, em uma maternidade pública na cidade de Salvador-BA, com soroprevalência de IgG para Dengue de 91,4%, IC 95%(87,44-93,89), de IgG para Zika de 57%, IC 95%(51,33-62,44) e de IgG para Chikungunya de 7,6%, IC 95%(4,90-11,20). O conhecimento de infecções prévias pelas pacientes estudadas foi muito inferior ao que demonstraram as sorologias, sendo informadas taxas de 11,7; 22,3 e 3,0 para Dengue, Zika e Chikungunya, respectivamente. Considerando o fato de que muitas arboviroses ocorrem de forma assintomática, e ainda tendo em conta as repercussões dessas arboviroses na gravidez, nos fetos e recém-nascidos, demonstra-se a necessidade de vigilância epidemiológica contínua dessas arboviroses, especialmente em mulheres residentes em regiões de alto risco epidemiológico. Adicionalmente, evidencia-se baixa prevalência de IgG para CHIKV, representando alta suscetibilidade a essa infecção e necessitando de medidas preventivas e educacionais em relação a esse vírus.

REFERÊNCIAS

1. Dick G, Kitchen S, Haddow A. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-520.
2. Macnamara FN. No Title. *Annu Report, Virus Res Institute, Niger 1951-52.* 1952.
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48(2):139-145.
4. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-2543.
5. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1085-1086.
6. Iosifidis S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302- 307.
7. Zanluca C, Melo VCA De, Mosimann ALP, Santos GIV Dos, Santos CND Dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-572.
8. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-1886.
9. Brasil. *Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos Casos de Dengue e Febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica 38, 2015.;* 2015.
10. Bahia. Situação epidemiológica das arboviroses. Bahia, 2015. *Bol Epidemiológico.* 2015; Outubro: 27-29. Disponível em: http://www.suvisa.ba.gov.br/vigilancia_epidemiologica/consulta_boletim_epidemiologico/4427. Acesso em: 13 jan 2020.
11. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77- 103.
12. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):732-741.
13. Ecdc. RAPID RISK ASSESSMENT Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic - 24 November 2015. 2015;(November). <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zikamicrocephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.
14. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(1):6-7.

15. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016; 374:951-8.
16. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(1):29-32.
17. Chin PS, Khoo a PC, Asmah Hani a W, Chem YK, Norizah I, Chua KB. Acute dengue in a neonate secondary to perinatal transmission. *Med J Malaysia*. 4AD;63(3):265-266.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248708>.
18. Jaffar-Bandjee MC, Ramful D, Gauzere BA, et al. Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(9):987-996.
19. Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Michault A. Chikungunya virus – associated encephalitis. *Neurology*. 2015:2005-2009.
20. Teixeira MG, Andrade AMS, Costa MCN, Castro JSM, Oliveira FLS, Góes CSB, Maia M, Santana EB, Nunes BTD, Vasconcelos PFC 2015. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2014; 21 (5): 906-907.
21. Ministério da Saúde. Informe epidemiológico n 40- semana epidemiológica (SE) 33/2016 (14/08 a 20/08/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Disponível em http://www.combateaedes.saude.gov.br/imagens/sala-de-situacao/informe_microcefalia_epidemiologico40.pdf
22. Informe Epidemiológico da Microcefalia e Outras Alterações do SNC Sugestivas de Infecção Congênita, nº 37. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS ARBOVIROSES. BAHIA, 2016 -15 de dezembro de 2016.
23. Rodriguez-Barraquer I, et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. *Science* 363.6427 (2019): 607-610.
24. Mitchell PK., et al. Reassessing serosurvey-based estimates of the symptomatic proportion of Zika virus infections. *American journal of epidemiology* 188.1 (2019): 206-213.
25. Phatihattakorn C, Wongs A, Pongpan K, Anuwuthinawin S, Mungmanthong S, Wongprasert M. Seroprevalence of Zika virus in pregnant women from central Thailand. *Plos one*, 2021:16(9), e0257205.
26. Marbán-Castro E, Arrieta GJ, Martínez MJ, González R, Bardají A, Menéndez C. High Seroprevalence of Antibodies against Arboviruses among Pregnant Women in Rural Caribbean Colombia in the Context of the Zika Virus Epidemic. *Antibodies*, 2020:9(4), 56.
27. Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, Van Kerkhove M D. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS neglected tropical diseases*, 2018:12(7), e0006533.

28. Wood H, Drebot MA, Dewailly E, Dillon L, Dimitrova K, Forde M, et al. Seroprevalence of seven zoonotic pathogens in pregnant women from the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91: 642–644.
29. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(12): e2520.
30. Leite FMC, Barbosa TKDO, Bravim LR, Amorim MHC. A influência das características socioeconômicas no perfil obstétrico de puérperas. *Aquichan*, 2014;14(4), 571-581.
31. Barreto F. K. D. A., Alencar, C. H., Araújo, F. M. D. C., Oliveira, R. D. M. A. B., Cavalcante, J. W., Lemos, D. R. Q., ... & Cavalcanti, L. P. D. G. (2020). Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1-14.
32. Dias JP, Costa MCN, Campos GS, Paixão ES, Natividade MS, Barreto FR. Seroprevalence of chikungunya virus after its emergence in Brazil. *Emerging infectious diseases*, 2018;24(4), 617.
33. Correia FGS. Soroprevalência de infecção por Chikungunya e Zika e fatores epidemiológicos associados à infecção por Chikungunya em mulheres de 15 a 39 anos em Fortaleza, Brasil 2018. 2020. 373f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.
34. Anjos RO, Mugabe VA, Moreira PS, Carvalho CX, Portilho MM, Khouri R. Transmission of Chikungunya virus in an urban slum, Brazil. *Emerging infectious diseases*, 2020;26(7), 1364.
35. Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, Favre A. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance*, 2017;22(44), 17-00102.
36. Martins Netto E, Moreira-Soto A, Pedroso C, Höser C, Funk S, Kucharski AJ. High Zika virus seroprevalence in Salvador, northeastern Brazil limits the potential for further outbreaks. *MBio*, 2017;8(6), e01390-17.
37. Bahia. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas (Dengue, Chikungunya e Zika) ano 2020. *Boletim Epidemiológico de Arboviroses*, 2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/BOLETIM-EPIDEMIOLOGICO-SE-28.pdf>. Acesso em: 15 nov 2020

ANEXOS

Anexo I - Parecer consubstanciado do CEP

CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação do papel da infecção pelo vírus Zika na epidemia de recém-nascidos com microcefalia em Salvador-BA: um estudo de prevalência em gestantes e neonatos e seguimento de bebês com infecção congênita por vírus Zika.

Pesquisador: Isadora Cristina de Siqueira

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 51889315.7.0000.0040

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

Patrocinador Principal: Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.935.854

Apresentação do Projeto:

O vírus Zika é um flavivírus emergente transmitido pelo *Aedes* spp. O primeiro caso humano foi descrito em 1954 com casos isolados subsequentes relatados na África e Ásia, caracterizado por um quadro febril agudo auto-limitado. Em anos recentes o vírus Zika emergiu em localidades da região do pacífico causando epidemias na Micronésia, Polinesia Francesa, Ilhas Cook e Nova Caledônia. Em maio de 2015, após um alerta da Organização mundial de saúde sobre a expansão e transmissão do Vírus Zika nas Américas, os primeiros casos de transmissão autóctones do Brasil foram confirmados no Rio Grande do Norte e na Bahia. Desde a identificação da entrada do vírus no Brasil, houve uma rápida disseminação e no final da semana epidemiológica 45 (dezembro/2015), 18 estados brasileiros tem registro de autoctonia do vírus. Durante esta a epidemia de Zika Vírus em Salvador-BA, que iniciou em Maio de 2015, 17.440 casos suspeitos foram notificados representando a maior epidemia desta arbovirose já relatada mundialmente. Sendo um patógeno emergente, a apresentação clínica e possíveis complicações da infecção por Zika virus não são completamente conhecidas. Assim, uma vigilância cuidadosa deve ser mantida.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121

Bairro: Candeal

CEP: 40.296-710

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3176-2327

Fax: (71)3176-2285

E-mail: cep@bahia.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 1.935.854

Em 22 de outubro de 2015, a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco comunicou ao Ministério da Saúde a observação de aumento no número de casos de microcefalia no estado, desde agosto de 2015. A partir de novembro de 2015 casos de malformações congênitas, sobretudo relacionados a microcefalia foram notificados ao Ministério da Saúde em outros estados. Posteriormente a associação desta epidemia de recém-nascidos com microcefalia foi confirmada por exames de RT-PCR positivos para Zika vírus em líquido amniótico de gestantes e em tecidos de recém-nascido com microcefalia.

O protocolo aprovado objetiva realizar uma investigação do papel da infecção do Zika vírus e outras arboviroses circulantes em nosso meio na epidemia de recém-nascidos com microcefalia que esta ocorrendo em Salvador-BA. Pretende-se avaliar a prevalência de infecção do Virus Zika, Vírus Chikungunya e Dengue em gestantes admitidas em duas maternidades de Salvador, assim como a prevalência de infecções congênitas por estes arbovirus em recém-nascidos. A emenda proposta solicita modificação do desenho do estudo de forma a permitir caracterizar as manifestações clínicas associadas a infecções congênitas por vírus Zika e realizar um estudo prospectivo de seguimento de bebês (com e sem microcefalia) para descrever manifestações clínicas, complicações e história natural da doença. Propõe também avaliar o desempenho de diferentes métodos diagnósticos sorológicos e moleculares para o diagnóstico de infecções congênitas por vírus Zika. Métodos sorológicos são disponíveis para detecção de anticorpos anti-Zika, baseados em

ELISA ou Imunofluorescência, mas poucos são disponíveis comercialmente até o momento e ainda com pouca validação clínica sobretudo em população de neonatos. Assim, pretende-se avaliar o desempenho de kits sorológicos para o diagnóstico de infecção por vírus Zika em neonatos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar a prevalência de infecções pelos vírus Zika, Chikungunya e Dengue em gestantes e avaliar a transmissão congênita destes arbovirus, durante epidemia de recém-nascidos com microcefalia.

Objetivo Secundário:

- 1- Estimar as prevalências de infecções prévias (soroprevalência) aos Vírus Zika, Dengue e Chikungunya em gestantes admitidas em duas maternidades de Salvador-BA
- 2- Identificar a prevalência de infecções congênitas por Vírus Zika, Dengue e Chikungunya em recém-nascidos de duas maternidades de Salvador-BA;
- 3- Caracterizar as manifestações clínicas de recém-nascidos com infecções congênitas por Vírus Zika, Dengue e Chikungunya;

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

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 1.935.854

- 4- Identificar a prevalência de microcefalia e outras malformações congênitas em recém-nascidos no período de estudo;
- 5- Descrever a distribuição temporal de casos de microcefalia associadas a Zika vírus no período do estudo.
- Objetivos adicionais solicitados na emenda:
- 6- Avaliar e descrever o crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor de bebês com infecções congênitas por Vírus Zika durante os primeiros 2 anos de vida;
- 7- Identificar e descrever as manifestações neurológicas, ortopédicas e oftalmológicas em bebês com infecções congênitas por vírus Zika;
- 8- Descrever alterações audiométricas e de deglutição em bebês com infecção congênita por vírus Zika;
- 9- Validar um painel de amostras com diagnóstico confirmado de infecção congênita por vírus Zika para avaliar o desempenho de diferentes amostras biológicas e testes diagnósticos sorológicos para o diagnóstico de infecção congênita por vírus Zika;
- 10- Realizar o sequenciamento de isolados de vírus Zika e caracterizar a filogenética associada a casos de infecção congênita pelo vírus Zika.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Para alcançar os objetivos adicionais propostos será necessário modificar o desenho do estudo para uma coorte prospectiva, com seguimento em cinco visitas adicionais pelo período de 24 meses (em 3, 6, 12, 18 e 24 meses). Nestes períodos serão realizadas avaliações do desenvolvimento infantil, neurológico, motor, odontológico e da linguagem; exames da função auditiva e oftalmológicos, eletroencefalograma, e exames de imagem. Nas visitas a partir do 6º mês serão também coletadas amostras de sangue para detecção de anticorpos anti-ZIKV e identificação de soroconversão IgM/IgG incluindo testes comerciais. Todos os resultados de exames serão disponibilizados às mães, e as avaliações propostas potencialmente trarão benefícios aos participantes da pesquisa. Contribuições científicas e tecnológicas da proposta estão detalhadas no projeto. Os riscos potenciais relacionados à perda do sigilo e coleta das amostras de sangue venoso e do cordão umbilical e biópsia da placenta estão descritos, bem como ações apropriadas para mitigar esses riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram apontadas as seguintes pendências no protocolo de pesquisa:

1. Corrigir a discrepância de informações no "Regulamento de Biorrepositório" quanto ao

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

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 1.935.854

armazenamento de amostras biológicas para uso futuro. ATENDIDO

2. Descrever, no item "Considerações éticas" da seção "Materiais e métodos", todos os cuidados que serão observados para que não haja despesas decorrentes de participação no projeto para os participantes da pesquisa. ATENDIDO.

3. Submeter como notificação o relatório de atividades do projeto.

4. Todas as alterações realizadas no projeto deverão ser replicadas na versão resumida que consta na Plataforma Brasil, incluindo a alteração do período de vigência do projeto para dezembro de 2019. ATENDIDO

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dos TCLEs/TALEs:

1. Na ausência de orçamento disponível, assegurar que não haverá despesas decorrentes da participação na pesquisa, atendendo a Res. CNS 466/2012, item IV.3.g. ATENDIDO.

Recomendações:

Encaminhar o relatório de atividades do projeto para apreciação na reunião de março do corrente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

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

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 1.935.854

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo*	Postagem	Autor	Situação
Outros	alteracao_de_documento_na_plataforma_Brasil.pdf	16/02/2017 12:08:37	THEOLIS COSTA BARBOSA BESSA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositoriorevisadosolicitacaocep.pdf	16/02/2017 12:08:15	THEOLIS COSTA BARBOSA BESSA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_817498E2.pdf	30/01/2017 23:24:24		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciaimaternidade.pdf	30/01/2017 23:19:18	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciaiperba.pdf	30/01/2017 23:18:54	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciafernando.pdf	30/01/2017 23:16:39	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartajuan.pdf	30/01/2017 23:16:03	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTATEREZA.pdf	30/01/2017 23:14:52	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAPEDRO.pdf	30/01/2017 23:14:17	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciadiretorFMB.pdf	30/01/2017 23:12:13	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciaFS.pdf	30/01/2017 23:11:49	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciafarmacia.pdf	30/01/2017 23:11:03	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIADIRETORACEPRED.pdf	30/01/2017 23:10:41	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciasCEPRED.pdf	30/01/2017 23:10:15	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciacynara.pdf	30/01/2017 23:09:35	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciaDiego.pdf	30/01/2017 23:09:14	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AnuenciaRita.pdf	30/01/2017 23:07:08	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciamarcelia.pdf	30/01/2017 23:06:40	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito

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

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 1.935.854

Declaração de Pesquisadores	ANUENCIAfernanda.pdf	30/01/2017 12:32:13	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuenciaangelina.pdf	30/01/2017 12:30:58	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Outros	CARTAemendacoortev2.pdf	30/01/2017 12:29:57	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Outros	pendenciasemendacoorte.pdf	30/01/2017 12:25:12	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	17/01/2017 03:56:57	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEResponsavelv2_pv2.pdf	17/01/2017 03:50:45	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLIFS_vp2.pdf	17/01/2017 03:49:25	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_IP_vp2.pdf	17/01/2017 03:48:41	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_JM_vp2.pdf	17/01/2017 03:47:57	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Outros	biorrepositoriorevisadov2.pdf	17/01/2017 03:47:37	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOMPLETOemenda_coortependencias_v2.pdf	17/01/2017 03:46:59	Isadora Cristina de Siqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 21 de Fevereiro de 2017

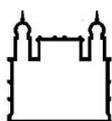
Theolis Costa Barbosa Bessa

Assinado por:

**THEOLIS COSTA BARBOSA BESSA
(Coordenador)**

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

Anexo II – TCLE



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE destinado a participantes

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

Maternidade de Referência Proj. José Maria de Magalhães Neto; Rua Marques de Maricá, s/no, Pau Miúdo, Salvador-BA, CEP 40295-001

Instituto de Perinatologia da Bahia -Rua Teixeira Barros, 72 - Brotas, Salvador - BA, 40276-150, Telefone:(71) 3116-5210

Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, FIOCRUZ; Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador-BA, CEP 40295-001.

PROJETO:

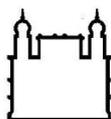
Investigação do papel da infecção pelo vírus Zika na epidemia de recém-nascidos com microcefalia em Salvador-BA: um estudo de prevalência em gestantes e neonatos.

Como voluntário a senhora está sendo convidado a participar de uma pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), localizada em Salvador- Bahia, que tem como o objetivo entender mais sobre os vírus Zika, Chikungunya e Dengue e a relação destes vírus com a infecção nas gestantes e nos recém-nascidos. Para isso, coletaremos um pouco de sangue das gestantes que concordarem de participar deste estudo. Convido a Senhora a participar deste estudo. Se concordar, nós solicitaremos a sua aprovação para termos acesso aos seus dados constantes nos prontuários que estão com os médicos e enfermeiras desta unidade de saúde e realizaremos um entrevistas com perguntas sobre seu pré-natal e sobre doenças durante a gestação. Também solicitaremos que nos forneça 10 ml do seu sangue (uma colher de sobremesa). Nós utilizaremos seu sangue para testar a presença de anticorpos para os vírus Zika, Dengue e Chikungunya. Caso tenha sido coletado por seu médico obstetra, amostras de líquido amniótico e fragmento de placenta, solicitamos seu consentimento para que uma parte destas amostras sejam fornecidas ao nosso estudo para realizamos testes que detectam a presença do vírus Zika.

A sua participação neste estudo não trará benefícios diretos a você. Entretanto, o conhecimento obtido a partir desta pesquisa poderá contribuir para um melhor conhecimento em relação à infecção pelo Zika, Chikungunya e Dengue em gestantes e em recém-nascidos.

Os resultados dos seus exames serão entregues ao laboratório da unidade de saúde, onde você poderá retirá-los. Informamos que o material (seu sangue) que sobrar será inutilizado, seguindo todas as normas de biossegurança da Fiocruz Bahia.

A senhora poderá recusar-se a participar do estudo agora, ou em qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer constrangimento ou penalidade da instituição que está realizando este estudo.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

A sua identidade será preservada e nenhum resultado obtido com esta pesquisa conterá o seu nome. Nós guardaremos os registros de cada indivíduo, em sala trancada, e somente o pesquisador responsável pela pesquisa e os médicos trabalhando na equipe terão acesso a estas informações. Cada indivíduo receberá um número para ser utilizado no laboratório. Se qualquer relatório ou publicação resultar deste trabalho, a identificação do paciente não será revelada, e confirmo que a seguinte informação constará nos artigos publicados: “Agradecemos a todos os pacientes que participaram desta pesquisa”. Os Resultados serão relatados de forma sumarizada e o indivíduo não será identificado.

O risco associado à coleta de sangue poderá ser de um pequeno desconforto no local, a um possível sangramento e hematomas (um pequeno acúmulo de sangue). Este procedimento será realizado conforme as normas vigentes desta instituição.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz- Fiocruz e a outra será fornecida a senhora. Todas as páginas serão rubricadas pelo investigador e pelo participante. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira, utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto estarão à disposição, em qualquer momento, para esclarecer alguma dúvida ou questão que o Sr (a) tenha em relação a este estudo.

Declaro que li este consentimento e que de livre e espontânea vontade, concordei em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Se concordar em participar, por favor, assine abaixo.

Salvador, Ba, ____/____/____

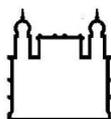
Nome: _____

Assinatura: _____

Impressão datiloscópica:



Assinatura de testemunhas:



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

COMPROMISSO DO INVESTIGADOR

Eu discuti as questões acima apresentadas com os indivíduos participantes no estudo ou com o seu representante legalmente autorizado. É minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e obrigações relacionadas a este projeto.

Salvador-BA, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Investigador responsável: _____

Dados do Pesquisador Responsável:

Nome: Dra. Isadora Cristina de Siqueira

Endereço: . Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador-Ba, CEP 40295-001.

Telefones: (71) 3176-2213

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ/FIOCRUZ:

Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador-BA, CEP: 40296-710, Telefone: 3176-2285.

Anexo III – Questionário*Confidential*ZIKV seroprevalence study
Page 1 of 5**Questionário/Enrollment Questionnaire**

Número de identificação/Study ID

Feito por/Administered By

- Indira Bertani
 Isadora Siqueira
 Pedro Paulo Bastos
 Outra pessoa/Other person

Nome de outra pessoa fazendo ficha/Name of other person filling out the questionnaire

Data que foi feito/Date Administered

Data de assinatura do consentimento/Date subject signed consent

Dados Demográficos/Demographics

Nome completo/Full name

Idade/Age

Data de nascimento/Date of birth

Raça/Race

- Branco/White
 Pardo/Brown
 Negro/Black
 Asiático/Asian
 Índio/Indigenous
 Outro/Other
 Desconhecido/Unknown

Educação/Education

- Analfabeta
 Nível fundamental I incompleto/some primary school
 Nível fundamental I completo/ completed primary school
 Nível fundamental II incompleto/ some middle school
 Nível fundamental II completo/completed middle school
 Nível médio incompleto/some high school
 Nível médio completo / completed high school
 Nível superior incompleto/some college
 Nível superior completo/completed college

Estado civil/Marital Status

- Solteiro/Single
 Casado/Married
 Divorciado/Divorced
 União estável/Stable union

Confidential

Page 2 of 5

Cidade onde nasceu/City of Birth

Estado onde nasceu/State of Birth

- AC
- AL
- AP
- AM
- BA
- CE
- DF
- ES
- GO
- MA
- MT
- MS
- MG
- PA
- PB
- PR
- PE
- PI
- RJ
- RN
- RO
- RR
- RS
- SC
- SE
- SP
- TO

Endereço/Address

Rua/Street

Número de casa/Number

Bairro/Neighborhood

CEP/Postal Code

Cidade/City

Confidential

Page 3 of 5

Estado/State

- AC
 AL
 AP
 AM
 BA
 CE
 DF
 ES
 GO
 MA
 MT
 MS
 MG
 PA
 PB
 PR
 PE
 PI
 RJ
 RN
 RO
 RR
 RS
 SC
 SE
 SP
 TO

E-mail

Celular/Phone Number

Segundo telefone de contato/Second phone number

Características de família/Household characteristics

Número de pessoas em casa/Number of persons in household

Número de crianças menores que 10 anos/Number of children < 10 years old

Renda mensal familiar (R\$)/Household monthly income (Reals)

Em casa você recebe bolsa família?/Does your family participate in the bolsa família program?

- Sim/Yes
 Não/No

Em casa você tem/At home do you have:

- Nenhuma/None
 Água encanada/Running Water
 Eletricidade/Electricity
 Coleta de Lixo/Garbage pick-up
 Rede de esgoto/Has piped sanitation

09/11/2019 1:21pm

projectredcap.org



Confidential

Page 4 of 5

História obstétrica/Obstetric history

Data de parto/Date of delivery _____

Você engravidou quantas vezes antes (não incluindo esta gravidez)?/How many times have you been pregnant (not counting current)? _____

Você teve quantos partos anteriores?/How many prior deliveries have you had? _____

Incluindo este parto, você teve quantos partos prematuros (antes que 36 semanas)?/Including this delivery, how many preterm births have you had? _____

Você teve quantos abortos (< = 20 semanas)/How many abortions have you had? _____

Você tem quantos filhos vivos?/How many living children do you have? _____

Durante uma gravidez anterior, voce teve história de algumas destas doenças/History of any of the following conditions during prior pregnancy

- Nenhuma/None
 Parto cesáreo/Cesarean section
 Pré-eclampsia/Pre-eclampsia
 Hipertensão/Hypertension
 Diabetes/Diabetes
 Anomalia no feto/Fetal anomaly
 Doença genética/Genetic disorder
 Óbito fetal/Fetal demise
 Pequeno para idade gestacional/Small for gestational age

Quantos pacotes de cigarro fuma por dia?/How many packs of cigarettes do you smoke a day? _____

- 0 pacotes/0 packs
 menos que 1/2 pacote/< 1/2 pack
 1 pacote/1 pack
 2 pacotes/2 packs
 mais que 2 pacotes/more than 2 packs

Quantas doses de bebidas alcoólicas toma por dia?/How many alcohol containing drinks do you consume per day? _____

- 0 doses/0 drinks
 menos que 1 dose/< 1 drink
 1-2 doses/1-2 drinks
 mais que 2 doses/ > 2 drinks

Usa drogas?/Do you use any illicit drugs? _____

- Nenhuma/None
 Maconha/Marijuana
 Cocaína/Cocaine
 Craque/Crack
 Outro/Other

Você tem alguma das doenças seguintes?/Do you have any of the following conditions? _____

- Nenhuma/None
 Diabete/Diabetes
 Hipertensão/Hypertension
 Colesterol alto/High cholesterol
 Ansiedade ou depressão/Anxiety or depression
 HIV
 Hepatite C/Hepatitis C
 Hepatite B/Hepatitis B

Confidential

Page 5 of 5

Você teve gonorreia, clamídia ou sífilis desde
você engravidou?/Have you had gonorrhea, chlamydia
or syphilis since you became pregnant?

- Nenhuma/None
 Gonorreia/Gonorrhea
 Clamídia/Chlamydia
 Sífilis/Syphilis

Você toma algum remédio diariamente?/Do you take
any medications daily?

- Sim/Yes
 Não/No

Qual/ais remédio(s)?/What medicine(s)

Já teve Dengue no passado?/Have you ever had Dengue?

- Sim/Yes
 Não/No

Quantas vezes?/How many times?

Em que ano o último episódio?/In what year was the
most recent episode?

Já teve Zika no passado?/Have you ever had Zika?

- Sim/Yes
 Não/No

Em que ano?/In what year?

Já teve Chikungunya?/Have you ever had Chikungunya?

- Sim/Yes
 Não/No

Em que ano?/In what year?

Amostras de triagem/Triage samples

Amostras obtido por?/Samples drawn by?

- Indira Bertani
 Isadora Siqueira
 Outra Pessoa/Other Person

Nome de pessoa que coletou amostras/Name of person
drawing samples

Horário que obteve amostras/Time samples were
obtained

Amostras obtidas/Samples obtained

- Nenhuma/None
 Soro (Amarelo)/Serum
 PBMC (Roxo)

Anexo IV – Artigo submetido para publicação

International Journal of Infectious Diseases
High Seroprevalence of Antibodies against Arboviruses in Postpartum Women in
Salvador, Brazil
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article/Full Length Article
Keywords:	Zika virus; Dengue virus; Chikungunya virus,
Corresponding Author:	Isadora Cristina de Siqueira, Ph.D, M.D. Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation Salvador, BRAZIL
First Author:	Pedro Paulo Bastos Filho, MD
Order of Authors:	Pedro Paulo Bastos Filho, MD Marcos Vinicius Lima de Oliveira Francisco, MSc Cleiton Silva Santos, PhD Bruno Gil de Carvalho Lima, MD, PhD Breno Lima de Almeida, MD Daniel Vieira Browne Ribeiro, MD Indira Maria Bertani de Araújo Jayant Rajan, MD, PhD Isadora Cristina de Siqueira, Ph.D, M.D.
Abstract:	<p>Arboviruses represent a major challenge to public health in Brazil. Dengue (DENV) virus has been endemic for decades, and the introduction of Zika (2015) and Chikungunya (2014) viruses has imposed a significant public health burden on the country. The outbreak of newborns with microcephaly and congenital Zika virus infection in 2015-2016 culminating in the declaration of a public health emergency is the most recent example of this burden. The present study aimed to investigate the seroprevalence of ZIKV, DENV and CHIKV in postpartum women in Salvador, Bahia-Brazil.</p> <p>Method</p> <p>Cross-sectional study involving consecutively enrolled postpartum women admitted to a maternity hospital in Salvador, Bahia, Brazil. Anti-ZIKV, anti-DENV and anti-CHIKV IgG was measured by ELISA.</p> <p>Results</p> <p>A total of 302 women were enrolled with a median age: 26 years, IQR (21-33). Most self-declared mixed-race or black skin color (92.4%). The seroprevalence was 57% for ZIKV (95%CI 51.33-62.44%); 91.36% (95%CI 87.44-93.89%) for DENV and 7.6% (95%CI 4.90 - 11.20) for CHIKV. Most participants denied awareness of previous arboviral infection, although 67 (22.3%) reported a previous history of ZIKV infection, 34 (11.1%) DENV infection and 9 (3%) CHIKV infection.</p> <p>Conclusion</p> <p>Our data indicate a high prevalence of past ZIKV and DENV infections in the population of postpartum women studied. Most of the participants remain susceptible to future CHIKV infection, highlighting the need for preventive and educational interventions. Our results suggest the need for continuous epidemiological surveillance of arboviral diseases, particularly among women residing in at-risk regions.</p>
Suggested Reviewers:	Democrito Miranda Filho, MD, PhD

	<p>Professor, Universidade Estadual de Pernambuco demofilho@gmail.com He has expertise in arboviruses and epidemiological studies</p>
	<p>Alessandro Bartoloni, MD, PhD Professor, Università degli studi Firenze alessandro.bartoloni@unifi.it He has expertise in infectious diseases and tropical medicine</p>
	<p>Antoni Soriano-Arandes, MD, PhD Professor, Vall d'Hebron University Hospital tsorianoarandes@gmail.com He has expertise in tropical medicina and arboviruses</p>

Cover Letter



Salvador, January 11th, 2023

Dear Editor,

Please find attached our manuscript entitled “**High Seroprevalence of Antibodies against Arboviruses in Postpartum Women in Salvador, Brazil**” for publication consideration as an original article in the International Journal of Infectious Diseases.

The present study aimed to investigate the seroprevalence of Zika Dengue and Chikungunya in puerperal women at a maternity hospital located in Salvador, Bahia-Brazil, a region highly affected by the ZIKA outbreak in 2015-2016. We performed a cross-sectional study that indicated a high prevalence of past ZIKV and DENV infections in the population of postpartum women studied. However, most of the participants remain susceptible to future CHIKV infection. Our data highlight the need for preventive and educational interventions. In addition, our results suggest the need for continuous epidemiological surveillance of arboviral diseases, particularly among women residing in at-risk regions.

The manuscript is original work and does not duplicate material already published, has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere, and will not be submitted for publication elsewhere as long as it is under consideration by the International Journal of Infectious Diseases.

All authors have reviewed and approved the final version of this manuscript. Furthermore, all authors have participated in the study, concur with the submission and all subsequent revisions submitted by the corresponding author, and consented to this manuscript's publication.

I confirm that no conflicts of interest exist. Thank you for considering our manuscript for publication in your journal.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink that reads "Isadora Cristina de Siqueira".

Isadora Cristina de Siqueira, M.D, PhD

Instituto Gonçalo Moniz -Fundação Oswaldo Cruz - Salvador, Bahia, Brazil

e-mail: isadora.siqueira@fiocruz.br Phone number: +55 (71) 3176-2466

Instituto Gonçalo Moniz – Fiocruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Salvador-BA, Brasil

www.bahia.fiocruz.br

Reviewer suggestions (name, e-mail, country and affiliation)

Reviewer suggestions

1- Antoni Soriano-Arandes
Centre of International Health and Transmissible Diseases Vall Hebron Drassanes
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (Catalonia, Spain)
e-mail: tsorianoarandes@gmail.com

2- Democrito de Barros Miranda filho
Universidade Estadual de Pernambuco, Brazil
e-mail: demofilho@gmail.com

2-Alessandro Bartoloni
Università Degli Studi Firenze, Italy
e-mail: alessandro.bartoloni@unifi.it

Cover Letter



Salvador, January 11th, 2023

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

Isadora Cristina de Siqueira, M.D, PhD

Highlights (for review)

HIGHLIGHTS

- We identified a high rate of past arboviral infection among postpartum women.
- 172 (57%) of the participants tested positive for anti-ZIKV IgG.
- Most of the participants remain susceptible to future CHIKV infection.

1 **High Seroprevalence of Antibodies against Arboviruses in Postpartum Women in Salvador, Brazil**

2

3

4

Authors:

5

Pedro Paulo Bastos Filho^{1,2}; Marcos Vinicius Lima de OliveiraFrancisco³; Cleiton Silva Santos³,

6

Bruno Gil de Carvalho Lima²; Breno Lima de Almeida³; Daniel Vieira Browne Ribeiro¹; Indira

7

Maria Bertani de Araújo¹; Jayant Rajan⁴; Isadora Cristina de Siqueira³

8

9

Affiliations:

10

1. Instituto de Perinatologia da Bahia, IPERBA-SESAB, Salvador, Brazil.

11

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil

12

3. Instituto Gonçalo Moniz- Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, Brazil

13

4. Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, University of California, San

14

Francisco, San Francisco, CA USA

15

16

17

18

Corresponding author:

19

Isadora Cristina Siqueira, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, R. Waldemar Falcão,

20

121, Candeal, Salvador-BA, Brazil, CEP 40296-710

21

e-mail: isadora.siqueira@fiocruz.br

22

Telephone: +55 (71) 3176-2466

23

24

Keywords: Zika virus, Dengue virus, Chikungunya virus,

25

Running head title: **Arboviral Seroprevalence in Salvador, Brazil**

26

27 **Abstract**

28

29 Arboviruses represent a major challenge to public health in Brazil. Dengue (DENV) virus has been
30 endemic for decades, and the introduction of Zika (2015) and Chikungunya (2014) viruses has
31 imposed a significant public health burden on the country. The outbreak of newborns with
32 microcephaly and congenital Zika virus infection in 2015-2016 culminating in the declaration of a
33 public health emergency is the most recent example of this burden. The present study aimed to
34 investigate the seroprevalence of ZIKV, DENV and CHIKV in postpartum women in Salvador,
35 Bahia-Brazil.

36 Method: Cross-sectional study involving consecutively enrolled postpartum women admitted to a
37 maternity hospital in Salvador, Bahia, Brazil. Anti-ZIKV, anti-DENV and anti-CHIKV IgG was
38 measured by ELISA.

39 Results: A total of 302 women were enrolled with a median age: 26 years, IQR (21-33). Most self-
40 declared mixed-race or black skin color (92.4%). The seroprevalence was 57% for ZIKV (95%CI
41 51.33-62.44%); 91.4% (95%CI 87.44-93.89%) for DENV and 7.6% (95%CI 4.90 - 11.20) for
42 CHIKV. Most participants denied awareness of previous arboviral infection, although 67 (22.3%)
43 reported a previous history of ZIKV infection, 34 (11.1%) DENV infection and 9 (3%) CHIKV
44 infection.

45 Conclusion: Our data indicate a high prevalence of past ZIKV and DENV infections in the population
46 of postpartum women studied. Most of the participants remain susceptible to future CHIKV infection,
47 highlighting the need for preventive and educational interventions. Our results suggest the need for
48 continuous epidemiological surveillance of arboviral diseases, particularly among women residing in
49 at-risk regions.

50

51

52

53 **Introduction**

54

55 Arboviruses represent a major challenge for public health in Brazil. In 2022, the Brazilian Ministry
56 of Health estimated that approximately 1,406,022 suspected cases of Dengue (DENV), 170,716
57 suspected cases of Chikungunya (CHIKV) and close to 9,256 suspected Zika virus (ZIKV) cases had
58 occurred in Brazil (Ministry of Health Brazil, 2022). Maternal infection with any of these arboviruses
59 during pregnancy has the potential to also infect the fetus and result in congenital disease.

60 Dengue is endemic in the country, characterized by numerous outbreaks related to different viral
61 serotypes in recent decades (Teixeira et al., 2009; Adelino et al., 2021). DENV was first described in
62 pregnancy in 1948, and since then reports have linked maternal infection with premature delivery and
63 low birthweight. (Basurko C, Carles G, Youssef M, 2009).

64 Following its introduction in Brazil in 2014, the first autochthonous cases of Chikungunya virus were
65 reported in the north and northeastern regions of the country (Nunes et al., 2015). Pregnant women
66 infected late in pregnancy or close to delivery can transmit CHIKV to the fetus, with outcomes such
67 as myelitis, encephalomyelitis, meningitis or irritability being associated with infection in newborns
68 (Fritel et al., 2010).

69 In May 2015, the transmission of ZIKV was confirmed in Brazil (Zanluca et al., 2015). Infection had
70 previously been considered benign and self-limiting; however, in late 2015, an unexpected outbreak
71 of newborns with microcephaly in major cities in northeastern Brazil led the Ministry of Health to
72 declare a public health emergency. Later, the association between microcephaly and maternal Zika
73 infection was confirmed (Calvet et al., 2016; de Araujo et al., 2016). During the 2015 Zika outbreak,
74 14,835 suspected cases were reported in Salvador, the capital of the northeastern state of Bahia
75 (Cardoso et al., 2015) Since 2015, 3,563 cases of microcephalic newborns were reported in Brazil,
76 mostly in the state of Bahia (584 cases) (Ministry of Health Brazil, 2020)

77 Despite a substantial drop in the number of ZIKV cases since 2017, the case rates for DENV and
78 CHIKV have remained high in the country (Ministry of Health Brazil, 2022). Estimating the
79 seroprevalence of arbovirus infection in pregnant and postpartum women can aid our understanding
80 of the dynamics and scale of disease transmission. It can also provide information regarding
81 populational susceptibility for future infection, especially in the context of congenital transmission
82 (Collins et al., 2020; Alves et al., 2020; Duarte et al., 2020). Accordingly, the present study aimed to
83 investigate the seroprevalence of ZIKV, DENV and CHIKV in puerperal women at a maternity
84 hospital located in Salvador, Bahia-Brazil.

85

86

87

88

89

90

Methods

91

92

The present cross-sectional study was conducted between September and November 2017 at the Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA), a public maternity hospital located in Salvador, Brazil, more than a year after the Zika virus outbreak in northeastern Brazil.

95

Consecutive asymptomatic pregnant women admitted for delivery were recruited during hospitalization on weekdays (Monday through Friday). Informed consent was obtained from all participants, or from the mother's legal guardian if the mother was not of legal age (i.e., a minor).

98

Sociodemographic data and clinical information were obtained through interviews. Data entry and data management were performed using REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA).

100

Biological samples were collected by health professionals at the maternity hospital following childbirth. For participants who consented to blood draw, a single serum separator tube was used for collection, then centrifuged and aliquoted, followed by storage at -80°C. Serological testing was performed at the Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IGM-FIOCRUZ) in Salvador-Brazil.

105

For serological analysis, the detection of specific anti-ZIKV, anti-CHIKV and anti-DENV immunoglobulin G (IgG) antibodies was performed using indirect enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) (Euroimmun; Lüberg, Germany) in accordance with the manufacturer's protocols. Results were obtained by calculating the ratio between the optical density of each patient sample compared to that of the calibrator supplied with the kit, in which samples with a ratio <0.8 were considered negative, samples between ≥ 0.8 to <1.1 were considered borderline, and samples with a ratio ≥ 1.1 were considered positive. All samples with initial borderline results were retested twice. Serological results for HIV, Hepatitis B and C and syphilis were obtained from medical records.

113

114

Ethical approval: This study was approved by the Institutional Review Board of the Gonçalo Muniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation (protocol no. 51889315.7.0000.0040 /2016). All participants or their legal guardians provided written informed consent.

117

118

Results

119

120

During the study period, 308 postpartum women were enrolled and 302 consented to blood draw.

121

All were asymptomatic at the time of hospital admission/enrollment.

122

123

124

125 **Demographic and clinical characteristics**

126 The median participant age was 26 years, IQR (21-33). Most (92.4)% were mixed-race or black.
127 Around 50% were single and had completed high school. With regard to obstetric history, 108
128 (35.8%) were primigravidae and 76 (25.2%) reported previous miscarriage or abortion. The majority
129 (90.7%) had no previous history of chronic disease or comorbidities. Twenty (6.6%) participants
130 reported having hypertension, and 4 (1.3%) were diabetic. Twenty-five cases (8.3%) of syphilis
131 infection were detected, as well as one case of hepatitis B, but no cases of HIV infection were
132 identified. The participants' sociodemographic and clinical data are presented in Table 1.

133 The majority of the participants denied previous arboviral infection. However, 67 (22.3%) reported a
134 previous history of ZIKV infection, 34 (11.1%) DENV and 9 (3%) CHIKV infection.

135

136 **Arboviral serology**

137 Antibodies against one or more of the three viruses were present in 283 (93.7%) out of 302 puerperal
138 women; 172 (57%) tested positive for anti-ZIKV IgG, 276 (91.4%) for anti-DENV IgG and 23 (7.6%)
139 for anti-CHIKV IgG (Table2).

140 Most samples were positive for at least two arboviruses, with 155 (51.3%) were positive for both
141 anti-Zika IgG and anti-Dengue-IgG, 9 (3.0%) were positive for DENV and CHIKV and 12 (4.0%)
142 were positive for all three arboviruses. (Figure 1).

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153 **Discussion:**

154

155 After the introduction of CHIKV and ZIKV viruses in Brazil, in 2014 (Nunes et al, 2015) and 2015
156 (Zanluca et al., 2015) respectively, few studies have focused on the seroprevalence of these arboviruses
157 in the country. The present investigation sought to provide information on previous exposure to
158 arboviruses in a region of the country that was greatly impacted by previous epidemics. Moreover, the
159 present sample consisted of women of childbearing age, which serves to enhance our understanding of
160 prior arbovirus transmission in a population vulnerable to severe outcomes associated with arbovirus
161 infection, i.e., congenital infection due to ZIKV and CHIKV infection during pregnancy.

162 In regions with a previous history of documented ZIKV outbreaks, few serosurveys have been conducted.
163 However, the available data is suggestive of high viral circulation in affected communities. In French
164 Polynesia, a populational study found a seroprevalence of ZIKV IgG antibodies in 49% of participants
165 (Aubry et al., 2017), while a study of blood donors in Martinique revealed a seroprevalence of 42%
166 (Gallian et al., 2017). Our results indicate a higher level of seroprevalence (57%) in the population
167 studied, which is similar to another study carried out in Salvador, Brazil reporting 63% seropositivity in
168 a community cohort (Rodriguez-Barraquer et al., 2019). Information on the prevalence of ZIKV IgG
169 antibodies in pregnant women is even more scarce (Mitchell et al., 2019). In Colombia, 89% of screened
170 pregnant women tested positive for ZIKV anti-IgG (Marbán-Castro et al., 2020) compared to just 31% in
171 Thailand (Phatihattakorn et al., 2021).

172 The seroprevalence of dengue has been observed to be heterogenous between continents, as well as among
173 different regions inside Brazil (Fritzell et al., 2018). Regions in the Caribbean and Latin America have
174 shown some of the highest prevalence of dengue IgG, including 100% positivity among a sample of
175 pregnant women (Wood et al., 2014). In Brazil, dengue seroprevalence studies have reported widely
176 discrepant results among different regions and over different periods, ranging from 3% to 97% (Fritzell
177 et al., 2018; Teixeira et al., 2010). The present rate of positivity for dengue (91.4%) in pregnant women
178 is similar to that reported by other Brazilian studies carried out in the country's northeastern region (Leite
179 et al., 2014).

180 With regard to CHIKV seroprevalence, highly variable results have been observed worldwide, ranging
181 from 0.4% to 82% (Fritzell et al., 2018, Marbán-Castro et al., 2020). Studies in Brazil carried out in the
182 northeast have identified frequencies between 20% to 57% (Dias et al., 2018; Barreto et al., 2018;). A
183 cohort study conducted in the city of Fortaleza (Ceará-Brazil) identified that 37.2% of women of
184 childbearing age tested positive for CHIKV IgG antibodies (Correia et al., 2018). Herein, we observed a
185 much lower frequency of CHIKV IgG antibodies (7.6%), suggesting relatively low CHIKV circulation
186 in the city of Salvador, which corroborates findings from a local populational study that reported a

187 seroprevalence of 11.8% for CHIKV (Anjos et al., 2020). This finding is notable in that a high frequency
188 of women remain susceptible to future infection in the region presently studied.

189 We observed a high discrepancy between the degree of awareness of previous arboviral infection reported
190 by our participants and the rates of IgG positivity for each respective arbovirus. For example, just 11.1%
191 of the women believed that they had prior exposure to dengue, while we observed a seropositivity rate of
192 91.4%. It is known that many arboviral infections can present asymptotically. Serosurveys
193 investigating the rates of asymptomatic vs. symptomatic patient presentations have indicated that the
194 majority of infections went unnoticed (Duffy et al., 2009; Yoon et al., 2015; Gordon et al., 2013). In
195 French Guiana, the proportion of symptomatic Zika infection reportedly varied from 17% to 35% in
196 pregnant women (Flamand et al., 2016), with a much higher seroprevalence (77%). These data stand in
197 agreement with the discrepant results found herein: just 22.3% of the women reported a previous history
198 of ZIKV infection, compared to 57% identified by serology for anti-ZIKV IgG.

199 One limitation of our study is the fact that neutralization testing, such as the Plaque Reduction
200 Neutralization Test (PRNT), were not performed. We employed commercial kits with satisfactory
201 specificities (Low et al., 2021), but it is possible that cross-reactivity among flaviviruses (ZIKV and
202 DENV) may have occurred confounding our results. However, the prevalence rates for anti-ZIKV and
203 anti-DENV IgG we observed are similar to another study carried out in Salvador, which performed both
204 ELISA for anti-ZIKV IgG and PRNT. These authors identified a 63.3% prevalence of anti-ZIKV IgG and
205 also found a 62.5% rate of neutralizing antibodies against ZIKV, with high agreement (85.3%) between
206 both methodologies (Netto et al., 2017).

207 Our results indicate a very high prevalence of past ZIKV and DENV infections in postpartum women,
208 reinforcing the notion that the ZIKV outbreak in 2015-2016 affected a large swath of the region's
209 population, in addition to the known endemic circulation of DENV. The high frequency of antibodies
210 against these flaviviruses in the studied population may be linked to the dramatic decline in ZIKV case
211 numbers since 2017, despite the continued presence of the vector responsible for transmission and the
212 continued sporadic transmission of ZIKV reported in the region.

213 Our data shed light on the high rate of past arboviral infection among postpartum women living in
214 Salvador, Brazil. Considering that most arboviral infections occur asymptotically, together with the
215 evidence on potential risks to pregnancy and infant outcomes, the present results highlight the need for
216 continuous epidemiological surveillance of arboviral disease, particularly among women residing in at-
217 risk regions. In addition, the findings further serve to indicate that many postpartum women likely remain
218 susceptible to future CHIKV infection, thus necessitating the implementation of preventive and
219 educational interventions.

220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241

Funding:

This work has been supported by the National Council for Scientific and Technological Development [CNPq 443875/2018], the WHO HRP/TDR/PAHO Joint Small Grants Program for research on the ZIKV outbreak in the Americas [770084-0/2017], State of Bahia Research Support Foundation [Fapesb 19.573.201.5418] and by NIH NIAID U01AI151698, United World Antiviral Research Network, part of the NIAID CREID network.

Conflict of Interest Statement

No conflicts of interest to declare.

Authors' contributions:

ICS and JR contributed to the study design. ICS, PPBF, MVF, BG, BLA contributed to data analysis and writing of the manuscript. PPBF, DVBR and IMBA tributed to participant enrollment, medical records review, and collection of samples and data. MVF and CSS contributed to laboratory analysis.

Acknowledgements:

The authors are grateful to the physicians and nurses involved in the patients' clinical care and also thank Andris K. Walter who provided critical analysis, English language revision and manuscript copyediting assistance.

- 242 **References:**
- 243 Adelino TER, Giovanetti M, Fonseca V, Xavier J, de Abreu AS, do Nascimento VA. Field and
 244 classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil. *Nat*
 245 *Commun* 12, 2296 (2021). DOI: 10.1038/s41467-021-22607-0. PMID: 33863880; PMCID:
 246 PMC8052316.
- 247 Alves LV, Leal CA, Alves JGB. Zika virus seroprevalence in women who gave birth during Zika
 248 virus outbreak in Brazil - a prospective observational study. *Heliyon* [Internet]. 2020; 6(9):e04817.
 249 Available from: /pmc/articles/PMC7490532/?report=abstract
- 250 Anjos RO, Mugabe VA, Moreira PSS, Carvalho CX, Portilho MM, Khouri R, et al. Transmission of
 251 Chikungunya Virus in an Urban Slum, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1364-1373. doi:
 252 10.3201/eid2607.190846. PMID: 32568045; PMCID: PMC7323528.
- 253 Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Roche C, et al. Zika Virus
 254 Seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2017 Apr;23(4):669-672. doi:
 255 10.3201/eid2304.161549. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28084987; PMCID: PMC5367400.
- 256 Barreto FKA, Alencar CH, Araújo FMC, Oliveira RMAB, Cavalcante JW, Lemos DRQ, et al.
 257 Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection
 258 in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov
 259 24;20(1):881. doi: 10.1186/s12879-020-05611-5. PMID: 33234110; PMCID: PMC7685300.
- 260 Basurko C, Carles G, Youssef M GW. Maternal and fetal consequences of dengue fever during
 261 pregnancy. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2009;147:29–32. [https://doi.org/doi:](https://doi.org/doi:10.1016/j.ejogrb.2009.06.028)
 262 10.1016/j.ejogrb.2009.06.028.
- 263 Brazil, Ministry of Health. Epidemiological bulletin: Epidemiological Situation of Congenital Syndrome
 264 Associated to Zika Virus Infection in 2020, until week 45, 2020 [in Portuguese]. Vol 51(47), 2020.
 265 [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_47.pdf)
 266 [epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_47.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_47.pdf). Accessed December 19, 2022
- 267 Brazil, Ministry of Health. Epidemiological bulletin: Surveillance of arboviruses cases until
 268 epidemiological week 49, 2022. [in Portuguese]. Vol 53 2022. [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no46/view)
 269 [de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no46/view)
 270 [no46/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no46/view). Accessed December 19, 2022
- 271 Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing
 272 of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect*
 273 *Dis*. 2016 Jun;16(6):653-660. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5. Epub 2016 Feb 18. PMID:
 274 26897108.
- 275 Cardoso CW, Paploski IA, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MM, Campos GS, et al. Outbreak of
 276 exanthematous illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil.

- 277 Emerg Infect Dis. 2015;21:2274–2276. doi: 10.3201/eid2112.151167. PMID: 26584464; PMCID:
278 PMC4672408.
- 279 Collins MH, Zepeda O, Blette B, Jadi R, Morales M, Pérez R, et al. Serologic surveillance of maternal
280 Zika infection in a prospective cohort in Leon, Nicaragua during the peak of the Zika epidemic.
281 PLoS One [Internet]. 2020;15(4). Available from: /pmc/articles/PMC7122769/?report=abstract
- 282 Correia F, Kerr L, Frota C, Barreto I, Almeida R, Pamplona L, et al. Factors associated with
283 Chikungunya infection in a cohort of women aged 15-39 y in Fortaleza, Brazil. *Trans R Soc Trop*
284 *Med Hyg.* 2021 Sep 3;115(9):1070-1079. doi: 10.1093/trstmh/traa182. PMID: 33460441.
- 285 de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos
286 UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil,
287 January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2016
288 Dec;16(12):1356-1363. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30318-8. Epub 2016 Sep 16. PMID:
289 27641777.
- 290 Dias JP, Costa MN, Campos G, Paixão ES, Natividade MS, Barreto FR, et al. Seroprevalence of
291 Chikungunya virus after its emergence in Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(4):617–24.
292 <https://doi.org/10.3201/eid2404.171370>.
- 293 Duarte AO, Oliveira JV, Carvalho TCX, Pessoa LDB, Filho CM, Lima JGS, et al. Maternal and
294 congenital infections arising from Zika, dengue and Chikungunya arboviruses in Salvador, Brazil.
295 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020 Feb 7;114(3):222–5.
- 296 Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak
297 on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009. June 11;360(24):2536–43.
298 10.1056/NEJMoa0805715
- 299 Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, et al. The proportion of asymptomatic
300 infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic
301 monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill.* 2017;22(44):pii=17-00102.
302 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>.
- 303 Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection
304 during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010 Mar;16(3):418-25. doi:
305 10.3201/eid1603.091403. PMID: 20202416; PMCID: PMC3322036.
- 306 Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, Van Kerkhove MD, Flamand C. Current challenges and
307 implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping
308 review. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(7): e0006533. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533>
- 309 Gallian P, Cabié A, Richard P, Paturol L, Charrel RN, Pastorino B, et al. Zika virus in asymptomatic
310 blood donors in Martinique. *Blood.* 2017 Jan 12;129(2):263-266. doi: 10.1182/blood-2016-09-
311 737981. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27827826.

- 312 Gordon A, Kuan G, Mercado JC, Gresh L, Avilés W, Balmaseda A, et al. The Nicaraguan pediatric
 313 dengue cohort study: incidence of inapparent and symptomatic dengue virus infections, 2004-2010.
 314 PLoS Negl Trop Dis. 2013 Sep 26;7(9):e2462. doi: 10.1371/journal.pntd.0002462. PMID:
 315 24086788; PMCID: PMC3784501.
- 316 Leite RC, Souza AI, Castanha PM, Cordeiro MT, Martelli CT, Ferreira AL, et al. Dengue infection
 317 in pregnancy and transplacental transfer of anti-dengue antibodies in Northeast, Brazil. J Clin Virol.
 318 2014 May;60(1):16-21. doi: 10.1016/j.jcv.2014.02.009. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24657101.
- 319 Low SL, Leo YS, Lai YL, Lam S, Tan HH, Wong JCC, et al. Evaluation of eight commercial Zika
 320 virus IgM and IgG serology assays for diagnostics and research. PLoS One. 2021 Jan
 321 26;16(1):e0244601. doi: 10.1371/journal.pone.0244601. PMID: 33497414; PMCID: PMC7837473.
- 322 Marbán-Castro E, Arrieta GJ, Martínez MJ, González R, Bardají A, Menéndez C, Mattar S. High
 323 Seroprevalence of Antibodies against Arboviruses among Pregnant Women in Rural Caribbean
 324 Colombia in the Context of the Zika Virus Epidemic. Antibodies (Basel). 2020 Oct 21;9(4):56. doi:
 325 10.3390/antib9040056. PMID: 33096597; PMCID: PMC7709128.
- 326 Mitchell PK, Mier-Y-Teran-Romero L, Biggerstaff BJ, Delorey MJ, Aubry M, Cao-Lormeau VM, et
 327 al. Reassessing Serosurvey-Based Estimates of the Symptomatic Proportion of Zika Virus
 328 Infections. Am J Epidemiol. 2019 Jan 1;188(1):206-213. doi: 10.1093/aje/kwy189. PMID:
 329 30165474; PMCID: PMC6321808.
- 330 Netto EM, Moreira-Soto A, Pedrosa C, Höser C, Funk S, Kucharski AJ, et al. High Zika Virus
 331 Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. mBio.
 332 2017 Nov 14;8(6):e01390-17. doi: 10.1128/mBio.01390-17. PMID: 29138300; PMCID:
 333 PMC5686533.
- 334 Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al.
 335 Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. BMC Med [Internet]. 2015
 336 Dec 30 [cited 2020 May 5];13(1):102. Available from:
 337 <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0348-x>
- 338 Phatihattakorn C, Wongs A, Pongpan K, Anuwuthinawin S, Mungmanthong S, Wongprasert M, et
 339 al. (2021) Seroprevalence of Zika virus in pregnant women from central Thailand. PLoS ONE 16(9):
 340 e0257205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257205>
- 341 Rodriguez-Barraquer I, Costa F, Nascimento EJM, Nery N Júnior, Castanha PMS, Sacramento GA,
 342 et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region.
 343 Science. 2019 Feb 8;363(6427):607-610. doi: 10.1126/science.aav6618. PMID: 30733412;
 344 PMCID: PMC8221194.
- 345 Teixeira MG, Costa MDCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: Twenty-five years since reemergence
 346 in Brazil [Internet]. Vol. 25, Cadernos de Saude Publica. Fundacao Oswaldo Cruz; 2009 [cited 2020
 347 Oct 3]. p. S7–18. Available from: <http://w3.datasus.gov.br/siasih/siasih.php>

- 348 Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of Dengue
349 Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*
350 2013; 7(12): e2520. doi:10.1371/journal.pntd.0002520
- 351 Wood H, Drebot MA, Dewailly E, Dillon L, Dimitrova K, Forde M, et al. Seroprevalence of seven
352 zoonotic pathogens in pregnant women from the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91: 642–
353 644. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0107> PMID: 24914001
- 354 Yoon IK, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, et al. High rate of subclinical
355 chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a
356 prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 May 7;9(5):e0003764. doi:
357 10.1371/journal.pntd.0003764. PMID: 25951202; PMCID: PMC4423927.

Table 1. Sociodemographic and clinical data on 302 postpartum women (Salvador, Brazil-2017)

Characteristics	n (%)
Median age, y (IQR)*	26 (21 - 33)
Self-reported skin color	
Black	122 (40.4)
Mixed-race	157 (51.9)
White	23 (7.6)
Other	0 (0)
Education level	
Grade school	93 (30.8)
High school	168 (55.6)
University	41 (13.6)
Household monthly income (units of Minimum Wage—MW)	
**	
<1 MW	37 (12.3)
1 to 2 MW	157 (52.0)
3 to 4 MW	52 (17.2)
4 to 5 MW	11 (3.6)
>5 MW	3 (1.0)
Unknown	42 (13.9)
Marital status	
Single	148 (49.8)
Married	49 (16.2)
Divorced	1 (0.3)
Common-law marriage	104 (34.4)
Obstetric history	
Primigravida	107 (35.5)
Secundigravida	93 (30.9)
Multigravida	101 (33.6)
History of miscarriage/abortion	76/194 (39.2)
History of previous or chronic disease	
None	273 (90.7)
Diabetes	4 (1.3)
Hypertension	20 (6.6)
Hepatitis B	1 (0.3)
Hepatitis C	0 (0.0)
Syphilis	25 (8.1)
HIV	0 (0.0)
Previous history of arboviral infection	
Self-declared Zika infection	67 (22.3)
Self-declared Dengue Infection	34 (11.3)
Self-declared Chikungunya Infection	9 (3.0)

interquartile range ** Based on monthly minimum wage in 2017 (R\$ 937.00, equivalent to US\$ 282.8); ***N= 197

Table 2. Arboviral serology of 302 postpartum women (Salvador, Brazil-2017)

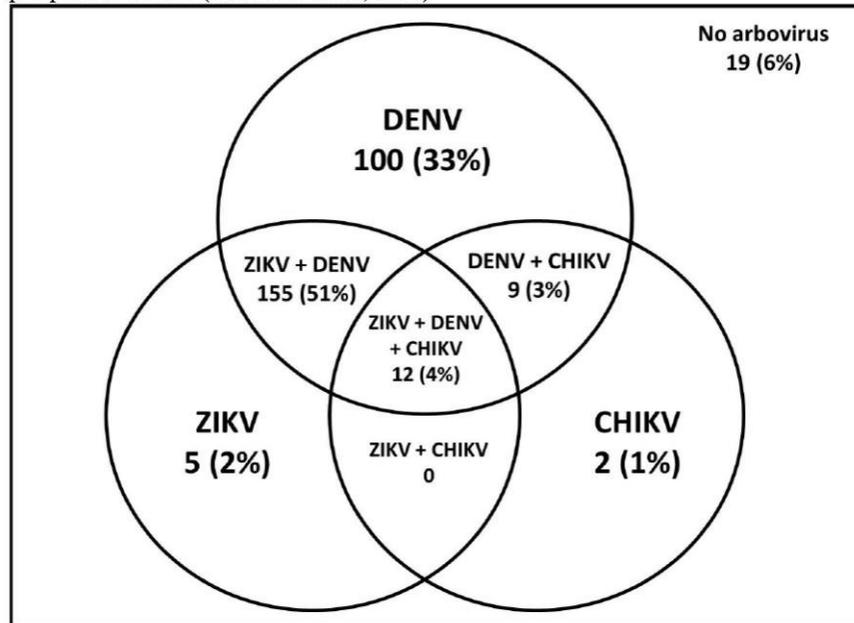
Serology Positivity	N (%)	CI
Anti-ZIKV IgG	172 (57)	(51.33 – 62.44)
Anti-DENV IgG	275 (91.36)	(87.44 – 93.89)
Anti-CHIKV IgG	23 (7.6)	(4.90 – 11.20)

ZIKV=Zika virus; DENV=Dengue virus; CHIKV=Chikungunya virus.
CI= confidence Interval

Figure

[Click here to access/download;Figure;Bastos Filho_figure.docx](#)

Figure 1: Serological detection of specific ZIKV, DENV and CHIKV IgG antibodies in 302 postpartum women (Salvador-Brazil, 2017)



ZIKV=Zika virus; DENV=Dengue vírus; CHIKV=Chikungunya vírus.