



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

MARCELA FRANKLIN SALVADOR DE MENDONÇA

**CO-CIRCULACAO DE DENGUE E FEBRE CHIKUNGUNYA EM PERNAMBUCO NO
PERÍODO EPIDÊMICO DE 2015-2018: DISTRIBUICAO ESPACIAL E FATORES
ASSOCIADOS AO ÓBITO**

Recife
2023

MARCELA FRANKLIN SALVADOR DE MENDONÇA

**CO-CIRCULACAO DE DENGUE E FEBRE CHIKUNGUNYA EM PERNAMBUCO NO
PERÍODO EPIDÊMICO DE 2015-2018: DISTRIBUICAO ESPACIAL E FATORES
ASSOCIADOS AO ÓBITO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, requisito parcial para obtenção do Título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Linha de Pesquisa: Infecções Virais

Orientadora: Prof^a Dr^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Amanda Priscila de Santana Cabral Silva

Recife

2023

M539c Mendonça, Marcela Franklin Salvador de.
 Co-circulação de dengue e febre chikungunya em Pernambuco no período
 epidêmico de 2015-2018: distribuição espacial e fatores associados ao óbito / Marcela
 Franklin Salvador de Mendonça – 2023.
 171 p.

 Orientadora: Heloísa Ramos Lacerda de Melo
 Coorientadora: Amanda Priscila de Santana Cabral Silva
 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências
 Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2023.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Dengue. 2. Febre de Chikungunya. 3. Morte. 4. Epidemiologia. 5. Sobrevida.
 Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (orientadora). II. Título.

616.988 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 232)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(UFPE) CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

MARCELA FRANKLIN SALVADOR DE MENDONÇA

**CO-CIRCULACAO DE DENGUE E FEBRE CHIKUNGUNYA EM PERNAMBUCO
NO PERÍODO EPIDÊMICO DE 2015-2018: DISTRIBUICAO ESPACIAL E
FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área de Concentração Medicina Tropical, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 05/07/2023.

**BANCA
EXAMINADORA:**

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Luciana Scarlazzari Costa (Examinadora Externa)

Universidade de São Paulo (USP)

Profa. Dra. Tereza Maciel Lyra (Examinadora Externa)

Instituto Aggeu Magalhães (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo por seus conhecimentos e acolhimento. À minha co-orientadora Prof^a Dr^a Amanda Priscila de Santana Cabral Silva por todo apoio emocional e técnico a qual tive oportunidade de ter disponível já há alguns anos na minha caminhada como profissional da saúde pública e acadêmica.

À equipe docente e técnica do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical pela assistência necessária à minha formação e conclusão do curso. A todos que participaram do estudo, e que de alguma forma contribuíram, pela disponibilidade e colaboração para realização do projeto.

Aos membros da banca de qualificação, pelas contribuições para o aprimoramento dessa pesquisa. E aos membros da banca de defesa: Prof^a Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, Prof^a Dr^o Wellington Pinheiro dos Santos, Prof^a Dr^a Luciana Scarlazzari Costa e Prof^a Dr^a Tereza Maciel Lyra pelas críticas construtivas, incentivo à minha formação como pesquisadora e correções finais.

RESUMO

As infecções pelos vírus dengue e o vírus chikungunya são um crescente problema de saúde pública no mundo principalmente pelo potencial de causar epidemias extensas, e pela ocorrência de grande número de casos graves e óbitos. O diagnóstico laboratorial positivo para qualquer uma dessas arboviroses, não necessariamente confirma esta arbovirose como causa do óbito. Portanto, uma investigação completa de outros fatores que podem estar envolvidos na infecção por esses vírus é necessária. Para subsidiar políticas de prevenção de doenças e agravos à saúde pública, a análise espacial tem sido incluída como importante ferramenta. Identificar e priorizar áreas com números significativos de casos de arboviroses usando o método de estatística de varredura espaço-temporal permite reorientar as ações de vigilância e controle vetorial mais eficaz. Logo, o objetivo deste estudo foi investigar o tempo até o óbito e os fatores associados aos óbitos pela dengue e chikungunya, e descrever, por meio de análise espacial, os casos dessas arboviroses, durante a primeira epidemia após a introdução do vírus chikungunya no Nordeste do Brasil. Tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo e outro ecológico realizado em Pernambuco entre 2015 e 2018. A regressão logística foi usada para identificar fatores de risco independentes. A probabilidade de sobrevida entre indivíduos com diferentes infecções por arbovírus foi estimada e as curvas de sobrevida foram comparadas usando log-rank teste. Para a análise espacial, o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff foi adotado para identificar aglomerados espaciais e fornecer o risco relativo. Para realizar as estatísticas de varredura foi utilizado o modelo de probabilidade de Poisson, com uma janela de varredura circular; precisão temporal anual e análise retrospectiva. Os coeficientes de letalidade para dengue e chikungunya foram 0,08% e 0,35%, respectivamente. A chance de óbito devido a chikungunya aumentou progressivamente a partir dos 40 anos de idade. Entre 40-49 anos, a razão de chances foi de 13,83 (IC 95%, 1,80-106,41). Entre 50-59 anos e 60 anos ou mais, a razão de chances foi de 27,63 (IC 95%, 3,70-206,48); e 78,72 (IC 95%, 10,93–566,90), respectivamente. A probabilidade de óbito associada à infecção pelo vírus da dengue aumentou a partir dos 50 anos de idade. Entre indivíduos de 50 a 59 anos e 60 anos ou mais, a razão de chances foi de 4,30 (IC 95%, 1,80–10,30) e 8,97 (IC 95%, 4,00–20,0), respectivamente. Fatores de risco independentes para óbito na

dengue foram cefaleia e idade igual ou superior a 50 anos; e cefaleia, náusea, dor nas costas, artralgia intensa, idade de 0 a 9 anos ou 40 anos ou mais, e sexo masculino para óbito na chikungunya. A razão entre as taxas de mortalidade revelou que o tempo até o óbito por dengue foi de 2,1 vezes mais rápido que o da chikungunya (95% CI, 1,57–2,72). A análise espaço-temporal da prevalência no estado de Pernambuco revelou a presença de quatro *clusters* nos anos de 2015 e 2016. A distribuição espacial da taxa de mortalidade no município de Recife suavizada pelo estimador *Bayesiano* empírico local permitiu que um padrão espacial fosse identificado no sudoeste e nordeste do município. A análise espaço-temporal da taxa de mortalidade revelou a presença de dois *clusters* no ano de 2015. Nossos achados revelam que o tempo até o óbito foi menor em pacientes com dengue do que naqueles com chikungunya. A análise espaço-temporal de *Kulldorff* mostrou-se viável na identificação das áreas de risco para ocorrência de arboviroses, podendo ser incluída nas rotinas de vigilância para otimizar as estratégias de prevenção durante futuras epidemias.

Palavras-chave: dengue; febre de chikungunya; morte; epidemiologia; sobrevida; análise espacial

ABSTRACT

Dengue and chikungunya infections are a growing public health problem in the world, mainly because of the potential to cause extensive epidemics, and the occurrence of a large number of severe cases and deaths. A positive laboratory diagnosis for any of these arboviruses does not necessarily confirm this arbovirus as the cause of death. Therefore, a thorough investigation of other factors that may be involved in dengue and chikungunya infection is warranted. In order to support prevention policies for diseases and health risks to public health, spatial analysis has been included as an important tool. Identifying and prioritizing areas with significant numbers of arbovirus cases using the Kulldorff's space-time scan statistics method enables the reorientation of surveillance actions and more effective vector control. Therefore, the objective of this study was to investigate the time until death and the factors associated with deaths from dengue and chikungunya, and to describe, through spatial analysis, the cases of these arboviruses, during the first epidemic after the introduction of the chikungunya virus in the Northeast from Brazil. This was a retrospective cohort and an ecological study conducted in Pernambuco between 2015 and 2018. Logistic regression was used to identify independent risk factors. The probability of survival among individuals with different arbovirus infections was estimated and the survival curves were compared using log-rank tests. For the spatial analysis, Kulldorff's space-time scan statistics method was adopted to identify spatial clusters and to provide the relative risk. To perform the scan statistics, we used the Poisson probability model, with a circular scanning window; annual temporal precision and retrospective analysis. The lethality coefficients for dengue and chikungunya viruses were 0.08% and 0.35%, respectively. The chance of death due to chikungunya infection increased progressively from the age of 40 years. At 40–49 years, the odds ratio was 13.83 (95%CI, 1.80–106.41). At 50–59 years and 60 years or older, the odds ratio was 27.63 (95%CI, 3.70–206.48); and 78.72 (95%CI, 10.93–566.90), respectively. The probability of death associated with dengue virus infection increased from the age of 50 years. Among patients aged 50–59 years and 60 years or older, the odds ratio was 4.30 (95%CI, 1.80–10.30) and 8.97 (95%CI, 4.00–20.0), respectively. Independent factors associated death were headache and age of 50 years or older for dengue; and headache, nausea, back pain, intense arthralgia, age 0–9 years or 40 years and older, and male sex for chikungunya. The

ratio between mortality rates revealed that the time to death from dengue was 2.1 times faster than that from chikungunya (95%CI, 1.57–2.72). The space-time analysis of prevalence in the state of Pernambuco revealed the presence of four clusters in the years 2015 and 2016. The spatial distribution of the death rate in the municipality of Recife smoothed by the local empirical Bayesian estimator enabled a special pattern to be identified in the southwest and northeast of the municipality. The spatiotemporal analysis of the death rate revealed the presence of two clusters in the year 2015. Our findings reveal that the time to death was shorter in patients with dengue than in those with chikungunya. The spatiotemporal analysis with Kulldorff's space-time scan statistics method, proved viable in identifying the risk areas for the occurrence of arboviruses, and could be included in surveillance routines so as to optimize prevention strategies during future epidemics.

Keywords: dengue; chikungunya fever; death; epidemiology; survival; spatial analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de literatura

Figura 1 -	Carga global da dengue.....	18
Figura 2 -	Casos prováveis de dengue, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017.....	22
Figura 3 -	Distribuição dos casos importados e dos casos autóctones de febre de chikungunya, por município e Unidade da Federação de residência, Brasil, 2014 e 2015.....	32
Figura 4 -	Casos prováveis de febre de chikungunya, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017..	33

Metodologia

Quadro 1 -	Definição e/ou categorização das variáveis dependentes.....	49
Quadro 2 -	Definição e/ou categorização das variáveis independentes.....	49

Resultados – Artigo 1

Figura 1 -	Tempo até o óbito entre pacientes que morreram de dengue e chikungunya.....	66
------------	---	----

Resultados – Artigo 2

Figura 1 -	Prevalência de Arboviroses segundo município de residência. Pernambuco, Brasil, 2015-2018.....	83
Figura 2 -	Óbitos por arboviroses por bairro de residência. Recife, Pernambuco, Brasil, 2015-018.....	84

LISTA DE TABELAS

Resultados – Artigo 1

Tabela 1 -	Caracterização dos óbitos da infecção pelos vírus da dengue e chikungunya.....	61
Tabela 2 -	Associação entre faixa etária, sexo e óbitos por dengue e chikungunya.....	63
Tabela 3 -	Sinais, sintomas e doenças pré-existentes de pacientes com dengue e chikungunya de acordo com seu estado de sobrevida...	64
Tabela 4 -	Fatores associados a óbitos em pacientes com infecção pelo vírus da dengue e chikungunya.....	65

Resultados – Artigo 2

Tabela 1 -	Características dos indivíduos infectados por arbovírus, Pernambuco, Brasil, 2015-2018.....	80
Tabela 2 -	Fatores associados a óbitos por arboviroses, Pernambuco, Brasil, 2015-2018.....	81
Tabela 3 -	Características dos aglomerados espaço-temporais de casos e óbitos por arboviroses. Pernambuco, Brasil, 2015 a 2018.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
cels/mm ³	Células por milímetro cúbico
CHIKV	Vírus chikungunya
CPK	Creatinofosfoquinase
CK-MB	Creatina quinase
DENV	Vírus da dengue
DENV-1	Sorotipo do vírus da dengue 1
DENV-2	Sorotipo do vírus da dengue 2
DENV-3	Sorotipo do vírus da dengue 3
DENV-4	Sorotipo do vírus da dengue 4
DENV-5	Sorotipo do vírus da dengue 5
DO	Declaração de Óbito
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FABP3	Proteína de ligação de ácido graxo 3
FABP4	Proteína de ligação de ácido graxo 4
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
IH	Teste de inibição da hemaglutinação
IgM	Imunoglobulina M
LHH	Linfo-histiocitose hemofagocítica
mmHg	Milímetros de mercúrio
OR	Odds ratio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C-reativa
qRT-PCR	Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR
RR	Risco relativo
RPAs	Regiões político-administrativas
RNA	Ácido ribonucléico
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SE	Semana Epidemiológica

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC	Sistema nervoso central
SVO	Serviço de Verificação de Óbitos
ZIKAV	Vírus zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Dengue	17
2.1.1	Epidemiologia da dengue	20
2.1.2	Aspectos clínicos e laboratoriais da dengue	23
2.1.3	Fatores relacionados ao óbito por dengue	26
2.2	A Febre Chikungunya (CHIKF)	28
2.2.1	Epidemiologia da CHIKF	30
2.2.2	Aspectos clínicos e laboratoriais da CHIKF	35
2.2.3	Fatores relacionados ao óbito por CHIKF	38
2.3	Vigilância epidemiológica das arboviroses	40
3	HIPÓTESES	44
4	OBJETIVOS	45
4.1	Geral	45
4.2	Específicos	45
5	METODOLOGIA	46
5.1	Desenho do estudo, local e período	46
5.2	População	46
5.2.1	Critérios de inclusão	46
5.2.2	Critérios de exclusão	47
5.3	Métodos de coleta	47
5.4	Qualidade dos instrumentos de medida	47
5.5	Aspectos laboratoriais	48
5.6	Definição de termos e categorização das variáveis	49
5.7	Análise estatística e análise espacial	52
6	ASPECTOS ÉTICOS	55
7	RESULTADOS	56
7.1	ARTIGO 1 - FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE E CHIKUNGUNYA DURANTE UM PERÍODO EPIDÊMICO NO NORDESTE DO BRASIL: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO	56

7.2	ARTIGO 2 - ANÁLISE ESPACIAL DAS INFECÇÕES DE DENGUE E CHIKUNGUNYA CO-CIRCULANTES DURANTE EPIDEMIA EM UMA REGIÃO DO NORDESTE DO BRASIL	72
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
	REFERÊNCIAS.....	96
	APÊNDICE A - Factors associated with death from dengue and chikungunya virus infection during an epidemic period in Northeast Brazil: A retrospective cohort study	106
	APÊNDICE B - A spatial analysis of co-circulating dengue and chikungunya virus infections during an epidemic in a region of Northeastern Brazil.....	128
	ANEXO A - Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Prontuário (Hospitalar).....	153
	ANEXO B - Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Entrevista (Domiciliar)	163
	ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco	167

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses são um crescente problema de saúde pública no mundo principalmente pelo potencial de causar epidemias extensas, e pela ocorrência de grande número de casos graves, com acometimento neurológico, articular e hemorrágico (DONALISIO et al., 2017). A mortalidade devida à infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) tem sido relatada baixa, mas em períodos epidêmicos aumenta significativamente (FREITAS et al., 2017).

Principalmente devido à rápida disseminação do CHIKV, há uma sobrecarga dos serviços de vigilância durante epidemia que têm dificuldades em analisar e identificar os fatores de risco para óbitos (SILVA JUNIOR et al., 2019), e a circulação simultânea do vírus da dengue (DENV) e CHIKV no Brasil dificulta ainda mais a adequada caracterização dos óbitos por essas arboviroses, deixando uma lacuna no conhecimento sobre quais condições aumentam a mortalidade na infecção pela dengue e chikungunya.

Alguns fatores foram relatados para o risco de forma grave de infecção pelo CHIKV, como nefrite, arritmias cardíacas, diabetes e idade avançada (COUDERC E LECUIT 2015; CAVALCANTI et. al., 2018; PATEL et al., 2018;). Trombocitopenia, leucopenia e infecção subsequente de outro sorotipo do DENV foram associados ao risco de desenvolver dengue grave (THEIN et al., 2014; ANDERSON et al., 2014; HUANG et al., 2018) sendo também relatados na infecção pelo CHIKV (RAHMAN et al., 2017; SILVA JUNIOR et al., 2019). Entretanto ainda não há consenso sobre quais fatores aumentam o risco de óbitos por essas arboviroses, dificultando a elucidação da causa do óbito entre essas duas arboviroses, o que pode ser devido a taxa de mortalidade, fora de períodos epidêmicos, ser baixa.

Em 2015 foi registrado 1,6 milhão de casos de dengue no Brasil (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017) e 839 óbitos, o que representou um aumento no país de 80,4% em comparação com o mesmo período de 2014, quando foram confirmados 465 óbitos. Ceará foi o mais afetado estado do Nordeste brasileiro em relação à óbitos (62 óbitos), e Pernambuco foi o estado com o segundo maior número de óbitos confirmados por dengue (20 óbitos). No mesmo ano, 6.784 casos de chikungunya foram confirmados (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015).

Em 2016, entre a SE 1 a SE 52, foram registrados 1.483.623 casos prováveis de dengue e 698 óbitos foram confirmados no Brasil. Também foram registrados

277.882 casos prováveis de febre de chikungunya (CHIKF). Em 2017 a Região Nordeste apresentou o maior número de casos de dengue (84.051 casos; 35,2%) e chikungunya (141.363 casos; 76,6%) em relação ao total do país, 239.076 mil casos de dengue e 184.458 mil casos de CHIKF (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017). Nesse mesmo ano, foram confirmados laboratorialmente 137 óbitos por dengue e 168 óbitos por chikungunya. Apesar de todas as unidades federadas registrarem transmissão autóctone da chikungunya, existe concentração de casos e óbitos nos estados do Nordeste brasileiro (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

Com frequência, os quadros graves são conhecidos somente após circulação viral em extensas epidemias, muitas vezes mostrando impacto imprevisível na morbidade e mortalidade, enquanto a ocorrência, até então, restringia-se a casos isolados ou pequenos surtos (DONALISIO et al., 2017). A contribuição relativa da dengue e chikungunya para a mortalidade é desconhecida. Além disso, a identificação de características mais precisas para diferenciar entre dengue e chikungunya é justificável.

Para subsidiar políticas de prevenção de doenças e agravos à saúde pública, a análise espacial tem sido incluída como importante ferramenta para possibilitar a visualização de padrões espaciais de um fenômeno por meio da construção de mapas, mesmo com dados esparsos (BEST, 2005) e do mapeamento de fatores de risco em nível populacional (BAILEY, 2001; BAILEY et al., 2005). Identificar e priorizar áreas com números significativos de casos de arboviroses usando o método de estatísticas espaço-temporais de Kulldorff permite reorientar as ações de vigilância e controle vetorial mais eficaz.

Pelo exposto, o objetivo deste estudo foi investigar o tempo até o óbito e os fatores associados aos óbitos por dengue e chikungunya, e descrever, por meio de análise espacial, os casos dessas arboviroses, durante a primeira epidemia após a introdução do CHIKV no Nordeste do Brasil, através de um estudo de coorte retrospectivo e outro ecológico realizado em Pernambuco entre 2015 e 2018.

Nossos resultados podem contribuir para a caracterização dos fatores de risco para óbito, identificar o tempo de sobrevida na dengue e chikungunya, bem como viabilizar a identificação das áreas de risco para ocorrência das arboviroses, podendo ser incluída nas rotinas de vigilância para otimizar as estratégias de prevenção durante futuras epidemias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dengue

A dengue é uma infecção viral transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, cujo vírus da dengue (DENV) compreende quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) pertencentes ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* (WHO, 2019). Em 2013, foram publicados dados referentes a um quinto sorotipo (DENV-5) com base em uma identificação na Malásia, na Ásia, entretanto, o DENV-5 circula entre macacos de florestas da Malásia e teria sido detectado apenas um caso em ser humano (MUSTAFA et al., 2015).

É a mais importante arbovirose a afetar o ser humano, constituindo um sério problema de Saúde Pública global. Sua ocorrência é disseminada, especialmente nos países tropicais e subtropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus* (BRASIL, 2017; KRAEMER et al., 2015).

O mosquito *Ae. aegypti* é o principal vetor da dengue. O *Ae. albopictus* foi identificado em muitos municípios do país, sendo encontrado no peridomicílio e em ambientes naturais ou modificados adjacentes (BRASIL, 2017). O vírus é transmitido aos seres humanos através das picadas de mosquitos fêmeas infectadas. Após a incubação do vírus por 4 a 10 dias, um mosquito infectado é capaz de transmitir o vírus pelo resto da vida (WHO, 2023).

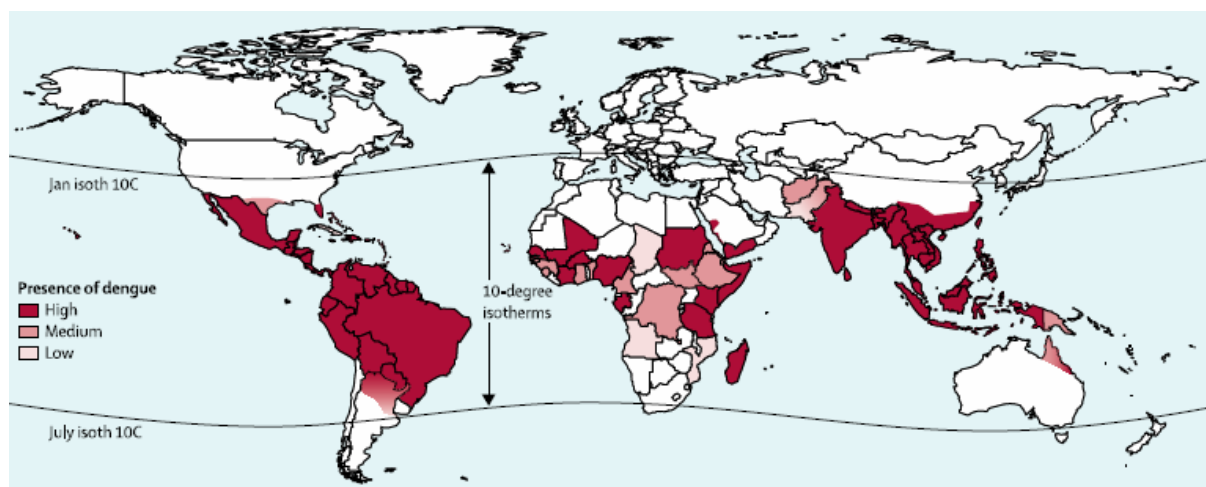
A transmissão compreende dois ciclos: um intrínseco, que sucede no ser humano, e outro extrínseco, no vetor. O período de incubação intrínseco da dengue ocorre, em média, de 5 a 6 dias, e varia de 4 a 10 dias. Após esse período, inicia-se o período de viremia (geralmente, de um dia antes do aparecimento da febre até o 6º dia da doença). O vetor pode se infectar ao picar uma pessoa virêmica, iniciando o período de incubação extrínseco, que varia de 8 a 12 dias. Este período de incubação é influenciado por fatores ambientais, especialmente temperatura (BRASIL, 2017).

O *Ae. aegypti* vive em habitats urbanos e se reproduz principalmente em recipientes feitos pelo homem. Ao contrário de outros mosquitos, o *Ae. aegypti* se alimenta durante o dia; seus períodos de pico de picadas são no início da manhã e final da tarde. A Fêmea pica várias pessoas durante cada período de alimentação.

Os ovos de *Aedes* podem permanecer por mais de um ano em seu habitat de reprodução e eclodem quando em contato com a água (WHO, 2019).

A falha no controle dos mosquitos vetores da dengue coincidiu com um período de elevado crescimento urbano, globalização e mudanças nos estilos de vida. Contribuindo para o problema estava a prática de armazenamento de água nas cidades onde o abastecimento de água era ausente ou intermitente. Recipientes para armazenamento de água, como plásticos e pneus usados de automóveis e caminhões proporcionaram a ovoposição para mosquitos *A. aegypti*. A maioria dos esforços de controle de mosquitos desde o início dos anos 1970 foram direcionados para mosquitos adultos usando métodos caros que eram ineficazes, enquanto as mudanças nos estilos de vida estavam fornecendo cada vez mais habitats larvais. O resultado foi grande populações de mosquitos e populações humanas aglomeradas vivendo em contato íntimo umas com as outras elevando a transmissão da dengue (Figura 1). (BANERJEE et al., 2015; MURUGESAN A & MANOHARAN M, 2020).

Figura 1 - Carga global da dengue



Fonte: Adaptado de Bhatt et al. (2013, p. 290)

A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente, por 2 a 3 meses (BRASIL, 2017).

Para o diagnóstico laboratorial da dengue, incluem os exames específicos e inespecíficos. Os exames específicos são: pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA); pesquisa de vírus (tentativa de isolamento viral); pesquisa de genoma do vírus dengue (RT-PCR); pesquisa de antígeno NS1; ou ainda estudo

anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica. Entre os exames inespecíficos, hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina são os mais importantes para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme ou gravidade, e dos pacientes em situações especiais (BRASIL, 2017).

Um estudo que avaliou a precisão diagnóstica de um kit NS1 ELISA disponível comercialmente para dengue no Paquistão usando multiplex qRT-PCR como padrão-ouro, revelou uma precisão de apenas 64,89%, enfatizando a importância do uso de métodos moleculares para confirmar infecções agudas por dengue, a fim de um gerenciamento e controle mais eficazes da doença, dada a alta prevalência da doença em países em desenvolvimento (IQBAL et al., 2023)

O tratamento da dengue baseia-se principalmente na hidratação adequada, levando em consideração o estadiamento da doença segundo os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, assim como no reconhecimento precoce dos sinais de alarme. É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático, para correção rápida com infusão de fluidos (BRASIL, 2017).

O tratamento da dengue é considerado um grande desafio, uma vez que os antivirais específicos para o vírus da dengue não estão disponíveis e as vacinas aprovadas receberam recentemente a liberação para uso ou apresentam limitações importantes (ZULFA et al., 2022). A primeira vacina aprovada para uso foi a vacina Dengvaxia (também conhecida como CYD-TDV), desenvolvida pela empresa francesa Sanofi Pasteur (ZEYAUULLAH et al., 2022). Em 2022, a vacina TAK-003 (nome comercial QDENGGA) foi aprovada pela Agência Nacional de Controle de Medicamentos e Alimentos da Indonésia e pela autoridade sanitária europeia e, posteriormente, pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido e Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil (por meio da Resolução RE 661/23). É composta por quatro diferentes sorotipos do vírus causador da doença, conferindo assim uma ampla proteção contra a dengue (LESSA et al., 2023; BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2023).

Após a introdução do vírus da dengue no Brasil, a doença foi vista como alto potencial de epidemia e uma letalidade esperada em formas graves de menos de 1%. A primeira grande epidemia de dengue ocorreu em 1986/87, e os primeiros

casos graves foram relatados desde 1990 com a introdução do segundo sorotipo, DENV-2 (CAVALCANTI et al., 2017).

Apesar de todos os esforços do governo, a taxa de letalidade devida ao vírus da dengue no Brasil permaneceu maior do que a taxa recomendada pela Organização Mundial de Saúde (TEIXEIRA et al., 2013). Uma análise de como o saneamento é abordado nas diretrizes básicas das políticas públicas de controle de arboviroses no Brasil, resultou que os componentes do saneamento básico, especialmente gestão e drenagem de águas pluviais e controle de esgoto, não são contemplados nos instrumentos de referência governamentais, o que pode contribuir para a baixa efetividade da intervenção pública no controle das arboviroses (FARIA et al., 2023).

No Brasil, as condições precárias de moradia e renda são fatores que contribuem significativamente para o aumento da doença; especificamente, a falta de serviços de saneamento robustos está diretamente associada ao surgimento da dengue (DO CARMO et al., 2020). É importante enfatizar que todas as epidemias de dengue são previsíveis, e que as mortes resultantes dessas epidemias são quase totalmente evitáveis. É necessária uma rede de serviços de saúde bem estruturada e organizada para isso, a fim de reduzir a mortalidade (CUNHA E MARTINEZ 2015). Em locais onde os recursos financeiros públicos são limitados, é necessário que a gestão priorize áreas-alvo para a implementação de políticas públicas de saúde.

2.1.1 Epidemiologia da dengue

Entre as arboviroses, a dengue é a mais prevalente no mundo e está presente principalmente em países tropicais e subtropicais, bem como no Sudeste Asiático, Pacífico e Américas, comprometendo a saúde de mais de 2,5 bilhões de pessoas (CHAMPAGNE et al., 2019). A incidência de dengue cresceu dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas, com aproximadamente metade da população mundial em risco de infecção por dengue, com uma estimativa de 100 a 400 milhões de infecções ocorrendo a cada ano. Foi relatado à Organização Mundial de Saúde (OMS) um aumento de 505.430 casos no ano de 2000 para 5,2 milhões no ano de 2019. A grande maioria dos casos é assintomática ou leve e, portanto, o real número de casos de dengue é subnotificado. Muitos casos também são erroneamente diagnosticados como outras doenças febris (WHO, 2023).

Nos últimos 50 anos, a incidência de dengue aumentou 30 vezes, expandindo-se sobre a geografia de novos países, e na presente década, para pequenas cidades e áreas rurais (BRASIL, 2017). Essa expansão geográfica resultou no aumento da frequência e magnitude das epidemias e aumento da frequência de casos graves (GUZMAN et al., 2016). O maior número de casos de dengue já relatados globalmente foi em 2019. Todas as regiões do mundo foram afetadas e a transmissão de dengue foi registrada no Afeganistão pela primeira vez. A Região das Américas registrou 3,1 milhões de casos, com mais de 25.000 classificados como graves (WHO, 2023).

Tendências globais como o crescimento populacional, urbanização, transporte por aviação, e a ausência de controle efetivo do mosquito, se constituem como principais causas da pandemia do século XX (GUZMAN et al., 2016). Fatores como ocupação, condição de moradia, e viagens foram encontrados desempenhando papéis importantes nos surtos de dengue em Odisha, na Índia. (SWAIN S. et al., 2020).

Estudo recente estimou que cerca de 2 bilhões a mais de pessoas estarão em risco de dengue em 2080 em comparação a 2015, elevando a população total em risco a mais de 6 bilhões, ou 60% da população mundial (MESSINA et al., 2019).

A primeira epidemia de dengue, no Brasil, documentada clínica e laboratorialmente, aconteceu em 1981-1982, em Boa Vista-RR, causada pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986, ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e em algumas capitais da região Nordeste. Desde então, a dengue vem ocorrendo no Brasil de forma continuada, intercalando-se com epidemias, geralmente associadas à introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes ou à alteração do sorotipo predominante (BRASIL, 2017).

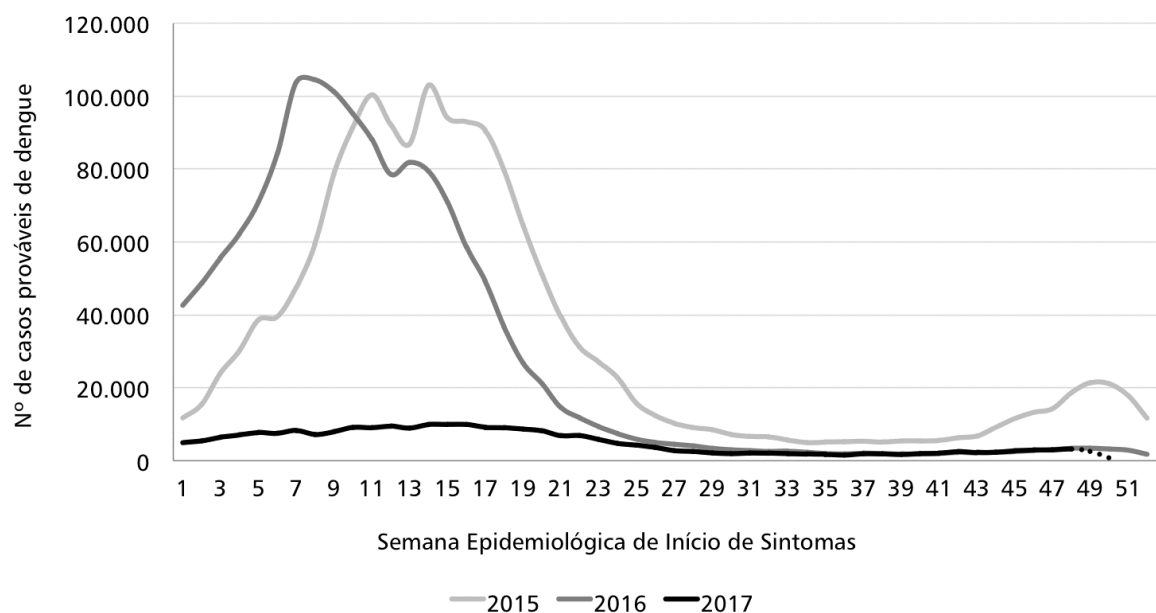
No período entre 2002 e 2014, a dengue se consolidou como um dos maiores desafios da Saúde Pública no Brasil. A epidemiologia da doença apresentou alterações importantes, destacando-se o aumento do número de casos e hospitalizações, com epidemias de grande magnitude, agravamento do processo de interiorização da transmissão, com registro de casos em municípios de diferentes portes populacionais, e a observação de casos graves a acometer pessoas em idades extremas (crianças e idosos) (BRASIL, 2017).

As epidemias de dengue no Brasil têm apresentado um padrão cíclico, onde os períodos interepidêmicos têm duração máxima de 4 anos, geralmente com

alteração dos sorotipos predominantes (JUNIOR et al., 2022). Entre 2014 e 2019, mais de 5,8 milhões de casos de dengue foram notificados no Brasil, com incidência próxima a 1 milhão de casos por ano. Essa tendência pode ser explicada pelo aumento das chuvas nesse período, bem como a introdução de um novo sorotipo da doença, o DENV-2, que circulava pouco no país antes de 2018 (ONEDA et al., 2021). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Brasil é um dos países da América Latina com os quatro sorotipos do vírus da dengue circulando ao mesmo tempo nos últimos 10 anos (2010-2020) (LESSA et al., 2023). O maior número de casos graves de dengue e óbitos, entre 2014 e 2022, concentrou-se no Brasil (SANTOS et al., 2023).

Em 2016, entre a Semana Epidemiológica (SE) 1 a SE 52, foram registrados 1.483.623 casos prováveis de dengue, e em 2015, 1.688.688. Em 2017, até a SE 50 (1/1/2017 a 16/12/2017), foram registrados 249.056 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 120,9 casos/100 mil hab., e outros 240.070 casos suspeitos foram descartados (Figura 2) (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Figura 2 - Casos prováveis de dengue, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017



Fonte: BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO (2017, p. 04).

Em 2017, até a SE 50, a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis (86.110 casos; 34,6%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões Centro-Oeste (77.600 casos; 31,2%), Sudeste (58.334 casos; 23,4%), Norte (22.260 casos; 8,9%) e Sul (4.752 casos; 1,9%) (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Em 2018, foram registrados 19.748 casos notificados de dengue em Pernambuco, até a Semana Epidemiológica (SE) 44, representando um aumento de 22,8% em relação ao mesmo período de 2017 que notificou 16.082 casos. (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BOLETIM ARBOVIROSES, 2018).

Até abril de 2020, foram notificados 676.928 casos prováveis de dengue no Brasil, representando uma taxa de incidência de 322,1 casos por 100 mil habitantes. Foram confirmados 485 casos de dengue grave e 6.050 casos de dengue com sinais de alarme. Ocorreram 265 óbitos por dengue, sendo 215 (81,2%) por critério laboratorial e 50 (18,8%) por clínico-epidemiológico (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020). Em Pernambuco, foram registrados 7.843 casos suspeitos de dengue, em 169 municípios do estado, até a Semana Epidemiológica 17 (29/12/2019 a 25/04/2020) (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BOLETIM ARBOVIROSES, 2020).

Em 2019 e 2020, a Organização Pan-Americana da Saúde relatou aproximadamente 5,5 milhões de casos de dengue nas Américas, o maior número já registrado (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020). Em 2022, 2.803.096 casos de dengue foram notificados na Região das Américas. O maior número de notificações de Dengue nas Américas foi registrado no Brasil, com um total de 2.383.001 casos notificados (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2023). A região nordeste do Brasil registrou a segunda maior incidência de Dengue em 2022 (FRITSCH et al., 2023).

2.1.2 Aspectos clínicos e laboratoriais da dengue

Pode apresentar um amplo espectro clínico: enquanto a maioria dos pacientes se recupera após evolução clínica leve e autolimitada, uma pequena parte progride para doença grave (BRASIL, 2017). As manifestações clínicas da dengue são diversas, variando de sintomas leves a mais graves, pois a infecção pelo vírus

da dengue causa uma síndrome inicialmente benigna e leve e raramente fatal (MARTINS et al., 2022).

A infecção pelo DENV pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica, de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, possíveis de evoluir a óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2017).

Na fase febril, a primeira manifestação é a febre com duração de dois a sete dias, geralmente alta (39° a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, astenia, mialgia, artralgia e dor retroorbitária. O exantema, presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas dos pés e palmas das mãos, podendo se apresentar sob outras formas, com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre. Anorexia, náuseas e vômitos podem se fazer presentes. A diarreia está presente em um percentual significativo dos casos. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite. (BRASIL, 2017; POUDYAL et al., 2021; KAUR et al., 2022).

A fase crítica pode se apresentar em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves, razão porque medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Esta fase tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme e/ou gravidade (BRASIL, 2017).

Os sinais de alarme são caracterizados por: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e continuada, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotímia, hepatomegalia maior do que 2cm abaixo do rebordo costal, sangramento de mucosa, aumento progressivo do hematócrito (BRASIL, 2017; KAUR et al., 2022). Em estudo recente, a maioria (96,69%) dos pacientes com dengue foi diagnosticada com sinais de alarme (96,69%), reforçando que pacientes com sintomas clínicos e achados laboratoriais que corroboram com dengue devem ser diagnosticados precocemente a fim de realizar o tratamento imediato (LAMSAL et al., 2023). O envolvimento do fígado na dengue é uma característica crucial, e o efeito varia de um aumento assintomático das enzimas hepáticas até o desenvolvimento de

insuficiência hepática aguda. A insuficiência hepática aguda geralmente resulta em disfunção de múltiplos órgãos, incluindo instabilidade hemodinâmica, insuficiência renal, edema cerebral e até morte por choque (ACHHAMI et al., 2023).

Pode evoluir para uma forma hemorrágica com maior risco de vida devido ao aumento da permeabilidade vascular, levando a choque sistêmico e falência abrupta de múltiplos órgãos (MARTINS et al., 2022). Os casos graves são caracterizados por sangramento grave, disfunção grave de órgãos ou extravasamento grave de plasma. O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido pelo extravasamento, o que costuma ocorrer entre o 4º e o 5º dia, no intervalo de 3 a 7 dias de doença, geralmente precedido por sinais de alarme (BRASIL, 2017). Essa forma grave é uma complicação da dengue que também pode ser chamada de dengue grave ou febre hemorrágica da dengue, e está associada à alteração da coagulação sanguínea, levando à permeabilidade capilar. Além disso, se não diagnosticado e tratado corretamente, pode resultar em mortalidade do paciente (LEOWATTANA W & LEOWATTANA T, 2021).

São sinais de choque: pulso rápido e fraco; diminuição da pressão arterial (diferença entre as pressões sistólica e diastólica, ≤ 20 mmHg em crianças; em adultos, esse valor indica choque mais grave); extremidades frias; demora no enchimento capilar; pele úmida e pegajosa; e agitação. Alguns pacientes ainda podem apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade (BRASIL, 2017).

O choque é de curta duração e pode levar ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas; ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada. O choque prolongado e a consequente hipoperfusão de órgãos resultam no comprometimento progressivo destes, bem como em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Isto, por sua vez, leva a hemorragias graves, causando diminuição de hematócrito em choque grave. Além disso, o comprometimento grave de órgãos pode causar complicações como hepatites, encefalites ou miocardites e/ou sangramento abundante (gastrointestinal, intracraniano), e ocorrer sem extravasamento de plasma ou choque óbvios (BRASIL, 2017).

Após as 24-48 horas da fase crítica, uma reabsorção gradual do fluido que se havia extravasado para o compartimento extravascular ocorrerá nas 48-72 horas seguintes. Há uma melhora do estado geral, retorno do apetite, redução de sintomas gastrointestinais, estabilização do estado hemodinâmico e melhora do débito

urinário. Alguns pacientes podem apresentar um rash cutâneo e/ou prurido generalizado. Bradicardia e mudanças no eletrocardiograma são comuns durante esse estágio (BRASIL, 2017).

2.1.3 Fatores relacionados ao óbito por dengue

O aumento da gravidade e da ocorrência de óbitos nos últimos anos mantém o padrão de 2010, com taxas de letalidade e risco relativo para óbito em pessoas maiores de 60 anos de idade superiores aos das demais faixas etárias (BRASIL, 2017). Também foi relatado que pacientes com infecção por dengue têm risco de desenvolver insuficiência cardíaca aguda dentro de uma semana, especialmente em >60 anos, homens e pacientes internados por dengue (WEI et al., 2023). Diabetes, distúrbios cardíacos, asma, e ter duas ou mais comorbidades pré-existentes foram considerados fatores de risco independentes de comprometimento grave de órgãos em pacientes com dengue (PANG J et al., 2017). Estudo de caso-controle relatou que entre os fatores associados à gravidade de dengue, encontram-se febre, dor abdominal, dificuldade respiratória, irritabilidade e sonolência (GIBSON et al., 2013).

Aumento da idade, vômitos persistentes, sangramento e vazamento plasmático grave também foram associados à mortalidade em uma coorte de pacientes da Malásia (LIEW SM et al., 2016). Na dengue, a ruptura esplênica é uma manifestação rara, mas com risco de vida, uma complicação que deve ser lembrada durante o tratamento de qualquer caso de dengue, para que possa ser evitada ou, senão, tratada a tempo (ZAFARULLAH et al., 2023). Além disso, foi relatado recentemente um caso de uma jovem com dengue que desenvolveu uma insuficiência hepática aguda com risco de vida devido à síndrome do choque da dengue (ACHHAMI et al., 2023).

Outros fatores que podem estar associados ao óbito, são os diferentes sorotipos do DENV. Embora todos os quatro sorotipos do DENV em princípio causam as mesmas manifestações clínicas (MESSER et al. 2012; BARA et al. 2013), eles podem estar associados com a gravidade da doença e potencial epidêmico. As manifestações clínicas costumam ser mais graves em indivíduos reinfectados com diferentes sorotipos do DENV, aumentando o risco de mortalidade. A infecção primária é capaz de conferir imunidade protetora, enquanto a reinfecção com um sorotipo diferente pode ser patogênica (MURUGESAN A & MANOHARAN

M, 2020). Em Bangladesh foi relatada uma alta incidência de casos graves em 2019, quando o DENV-3 tornou-se o único sorotipo do vírus em circulação (RAHIM et al., 2023). Entretanto, essas associações podem ser influenciadas por outros fatores como imunidade do hospedeiro (GUZMAN et al. 2016). Embora as infecções por sorotipos heterotípicos estejam associadas a um alto risco de desfechos clínicos graves, há falta de informações sobre o impacto do genótipo do vírus na patogênese da dengue (MARTINEZ et al., 2020).

Fatores de risco individuais determinam a gravidade da doença. A gravidade da doença durante a primeira infecção por DENV está diretamente relacionada à idade (WHO, 2019). Outros fatores incluem etnicidade e, possivelmente, comorbidades (por exemplo: asma brônquica, diabetes mellitus, anemia falciforme, hipertensão), além de infecções secundárias. Crianças mais novas podem ser menos capazes, que adultos, de compensar o extravasamento capilar e, conseqüentemente, possuem maior risco de evoluir para o choque (BRASIL, 2017). Em pacientes hospitalizados no Brasil, o risco de morrer foi 11 vezes maior na presença de comorbidades comuns subjacentes (renal, infecciosa, doença pulmonar e diabetes), semelhante ao risco de morte por dengue grave e muito maior com a combinação (WERNECK GL. et al., 2018). As complicações entre pacientes com dengue em estudo no norte da Índia incluíram: sangramento (10,29%), síndrome do desconforto respiratório agudo (1,67%), miocardite (1,44%), convulsões (1,44%), hemartrose (0,24%) e encefalopatia (0,24%). A taxa de mortalidade foi de 3,35% (KAUR et al., 2022).

Um relato de caso enfatizou a necessidade de considerar a linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH), síndrome inflamatória sistêmica de alta mortalidade, como uma complicação potencial da dengue quando febre persistente e citopenias estão presentes mesmo após a recuperação da dengue, particularmente em pacientes com características clínicas incomuns como hepatoesplenomegalia. O reconhecimento precoce e o tratamento imediato com terapia imunossupressora apropriada podem levar a uma resposta bem-sucedida e a um bom prognóstico (PRADEEP et al., 2023).

Um estudo de Taiwan mostrou que idade avançada, dificuldade respiratória, e trombocitopenia estavam associadas ao risco de morte (YEH et al. 2017). No Brasil, um estudo associou idade maior que 55 anos, sangramento gastrointestinal, hematúria e trombocitopenia ao óbito (PINTO et al., 2016). Um estudo caso-controle

no Sudeste do Brasil demonstrou que idade, mialgia, hemorragia, cefaléia, fadiga, dor abdominal e desidratação foram considerados potenciais fatores associados à morte por dengue. Em relação às doenças pré-existentes e sinais de alarme, doenças do sistema endócrino, do sistema cardiovascular, dor abdominal e a presença de um ou mais sinais de alarme foram considerados potenciais fatores de risco para casos de dengue na evolução para óbito. Entretanto, os fatores independentes associados ao óbito por dengue foram apenas idade e presença de sangramento. Cada ano a mais de idade do paciente aumentava a probabilidade dessa pessoa morrer de dengue. Estratificando por 5 e 10 anos, concluiu-se que a cada 5 anos a probabilidade aumentava 1,44 vezes, e a cada 10 anos essa probabilidade aumenta para 2,07 vezes. Pacientes com sangramento tiveram 8,5 vezes mais chances de morrer de dengue do que pacientes que não tiveram sangramento (SOUSA et al., 2022).

A faixa etária acima de 60 anos concentra 58,1% dos óbitos confirmados (154 óbitos) por dengue. Observa-se uma distribuição semelhante em ambos os sexos. Destaca-se que a taxa de letalidade por dengue foi maior entre os idosos a partir dos 60 anos e, dentro dessa categoria, os mais acometidos foram aqueles com 80 anos ou mais (BRASIL, 2020). Alto nível de hematócrito também foi associado à mortalidade em outro estudo no Brasil (MORAES et al. 2013).

2.2 A Febre Chikungunya (CHIKF)

Nos últimos anos tem sido observada a emergência de algumas doenças como a chikungunya, transmitidas por mosquitos vetores, em diferentes países do mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais (LIMA-CAMARA, 2016).

A Febre do Chikungunya (CHIKF) é causada por um vírus pertencente à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*. O CHIKV foi primeiramente isolado em 1952/1953, durante uma epidemia no Leste da África (Tanzânia e Moçambique) (KUCHARZ, 2012). Com efeito, o termo “Chikungunya” provém do idioma Makonde, falado em algumas áreas do norte de Moçambique e sul da Tanzânia, e significa “aquele que se dobra”, em referência à postura adquirida pelo paciente devido às severas artralgias. Além da forte artralgia característica, outros sintomas como febre alta, dores de cabeça, náusea e vômito também podem ocorrer (KUCHARZ, 2012).

Uma mutação ocorrida em uma linhagem africana do CHIKV permitiu boa adaptação ao vetor *Ae. albopictus* por meio de alteração em uma proteína do

envelope viral E1 (E1- A226V), que foi seguida de outros passos adaptativos. Aumentou a habilidade de o CHIKV infectá-lo e disseminar-se naquele vetor, espécie abundante nas ilhas do Oceano Índico e em outras regiões da Ásia. Essa adaptação favoreceu a expansão da virose em áreas urbanas e periurbanas naquele continente e aumentou o risco de epidemias em outras regiões tropicais, subtropicais e mesmo temperadas, como Europa (DONALISIO et al. 2017)

A transmissão autóctone de uma linhagem asiática de CHIKV sem essas mutações foi registrada no Caribe a partir do final de 2013. No Brasil, detectou-se transmissão autóctone em setembro de 2014 no Amapá, disseminando-se por outros estados brasileiros (BRASIL, 2017, CAMPOS et al., 2015; TEIXEIRA et al. 2015).

O período de incubação intrínseco do CHIKV acontece, em média, de 3 a 7 dias (podendo variar de 1 a 12 dias), e o extrínseco dura, em média, 10 dias. Assim como na dengue, os mosquitos adquirem o vírus a partir de um hospedeiro virêmico. O período de viremia no homem pode perdurar por até 10 dias e, geralmente, inicia-se 2 dias antes da apresentação dos sintomas. Depois do período de incubação extrínseco, o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (6 a 8 semanas), sendo capaz de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível, a exemplo do homem (BRASIL, 2017).

Os exames específicos para o diagnóstico laboratorial da chikungunya incluem: pesquisa do vírus (isolamento do CHIKV), pesquisa de genoma do vírus (detecção do RNA do CHIKV por RT-PCR), pesquisa do anticorpo IgM por teste sorológicos (ELISA), demonstração de soroconversão nos títulos de IgG por testes sorológicos (ELISA ou teste de inibição da hemaglutinação [IH]) entre as amostras nas fases aguda (primeiros oito dias de doença) e convalescente (preferencialmente, de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10-14 dias após a coleta da amostra na fase aguda) (BRASIL, 2017). O diagnóstico em um ambiente de atenção primária torna-se um desafio, uma vez que as infecções causadas por CHIKV, DENV e vírus zika (ZIKAV) compartilham sintomas clínicos. Após analisar os sinais e sintomas clínicos de 548 pacientes com suspeita de infecção por CHIKV e sua associação com resultados confirmados de sorologia, Rueda et al., 2023 formularam uma ferramenta de triagem clínica para uso em ambientes de atenção primária com base nos sintomas, incluindo artrite simétrica, fadiga, erupção cutânea e dor na articulação do tornozelo.

Clinicamente, manifesta-se como febre aguda e erupções cutâneas, juntamente com artralgia incapacitante, artrite e fadiga (DE LIMA CAVALCANTI et al., 2022). Até o momento, não há tratamento antiviral específico para a febre de chikungunya. A terapia utilizada é analgesia, e de suporte às descompensações clínicas causadas pela doença. É necessário estimular a hidratação oral dos pacientes. A escolha das drogas deve ser feita após avaliação do paciente com aplicação de escalas de dor apropriadas para cada faixa etária e fase da doença (BRASIL, 2017). Juntamente com o progresso das técnicas moleculares, foram desenvolvidas plataformas de nova geração de vacinas candidatas contra o CHIKV com perfis de segurança e eficácia promissores (GAO et al., 2019; HAKIM et al., 2023).

Os anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico) não devem ser utilizados na fase aguda da doença, devido à possibilidade do diagnóstico ser na realidade dengue, bem como à possibilidade da coexistência das duas doenças. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado na fase aguda, pelo risco de síndrome de Reye e de sangramento. Os esteroides, igualmente, estão contraindicados na fase aguda, pelo risco do efeito rebote (BRASIL, 2017).

Recomenda-se a indicação de tratamento não farmacológico, concomitante ao tratamento farmacológico, por meio de fisioterapia e/ou de exercícios de intensidade leve ou moderada, e de crioterapia. Atenção especial deve ser dada aos casos em que existam comorbidades. A doença de base pode descompensar e contribuir para a ocorrência de óbitos (BRASIL, 2017).

2.2.1 Epidemiologia da CHIKF

Historicamente, as epidemias de chikungunya têm se apresentado como cíclicas, com períodos interepidêmicos oscilantes, entre 4 e 30 anos. Antes da emergência nas Américas, houve registros da doença na África, Ásia e Europa. As epidemias de maior magnitude datam de 2005-2006, nas Ilhas da Reunião, no Oceano Índico, com 266.000 pessoas infectadas e mais de 200 óbitos. Em 2006, a epidemia propagou-se do Oceano Índico, em direção à Índia, onde se alastrou por 17 estados do país, infectando 1,39 milhão de pessoas antes do final daquele ano (BRASIL, 2017).

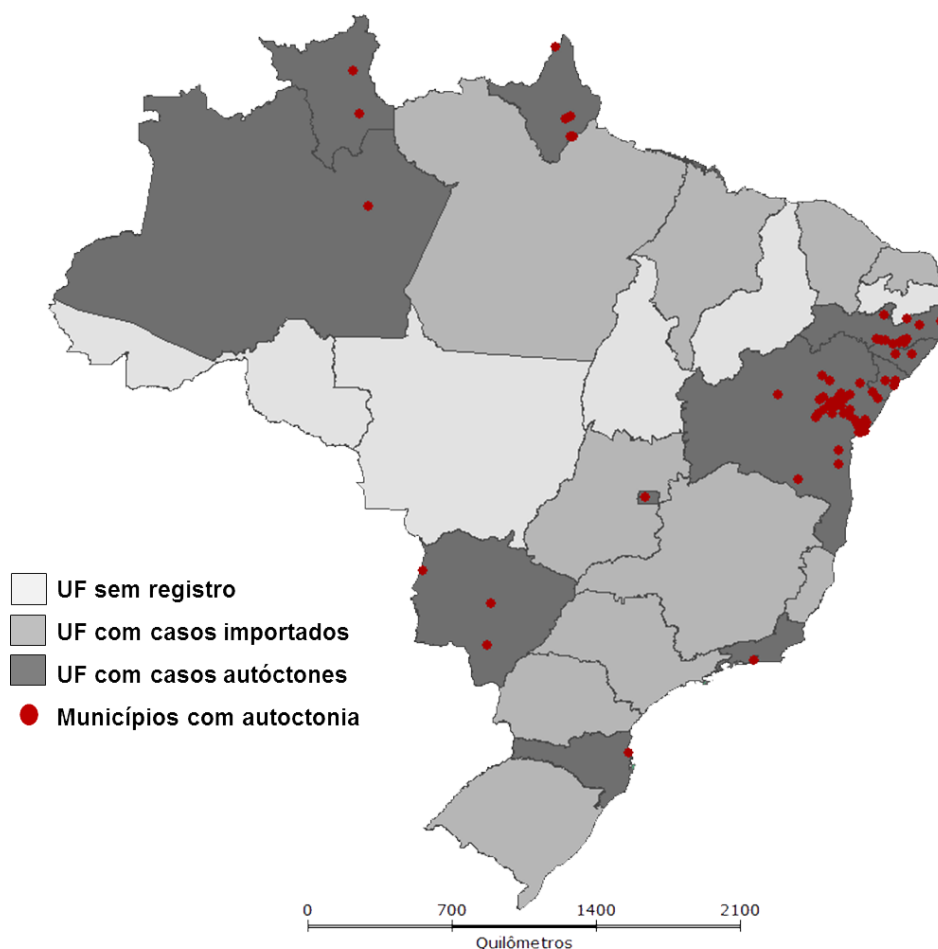
Em 2007, aconteceu transmissão autóctone no norte da Itália, após introdução do vírus no país por um viajante oriundo da Índia. Em 2010, o vírus continuou a causar doença na Índia, Indonésia, Myanmar, Tailândia, Maldivas, e reapareceu na Ilha da Reunião. Naquele mesmo ano, foram identificados casos importados em Taiwan, França, Estados Unidos da América e Brasil, trazidos por viajantes advindos, respectivamente, da Indonésia, Ilha da Reunião, Índia e Sudoeste Asiático (BRASIL, 2017).

No final de 2013, o primeiro caso de transmissão autóctone de CHIKV foi registrado nas Américas, na região do Caribe. Apenas um ano depois, no final de 2014, países da América do Sul, tais como Guiana Francesa, Venezuela, Colômbia, Suriname, Paraguai e Brasil já haviam registrado a circulação local do CHIKV (CDC, 2014).

O primeiro registro autóctone em território brasileiro ocorreu em 2014, na cidade do Oiapoque, no Amapá, e atualmente este estado, Bahia e Pernambuco são os que mais notificam casos no País. Tanto as populações brasileiras de *Aedes aegypti* quanto as de *Aedes albopictus* apresentam elevada competência vetorial para esse vírus, o que torna essa arbovirose um potencial ameaça para o país (VIEIRA et al., 2015).

Em 2014, entre as Semanas Epidemiológicas 37 e 53, foram notificados 3.657 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya em oito municípios, pertencentes aos estados da Bahia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul, e ao Distrito Federal. Também foram registrados casos importados confirmados por laboratório nos estados de: Amazonas, Ceará, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo (Figura 3). Em 2015, até a SE 48, foram notificados 17.765 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya. Destes, 6.784 foram confirmados, sendo 429 por critério laboratorial e 6.350 por critério clínicoepidemiológico; 9.055 em investigação e 1.926 foram descartados (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015).

Figura 3 - Distribuição dos casos importados e dos casos autóctones de febre de chikungunya, por município e Unidade da Federação de residência, Brasil, 2014 e 2015



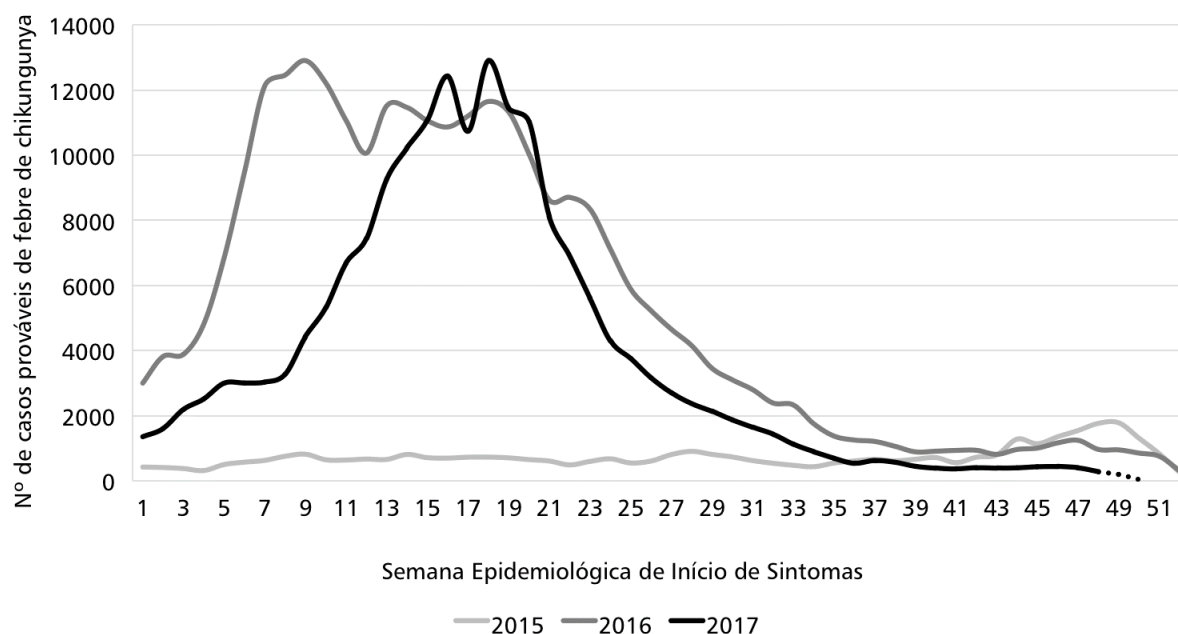
Fonte: BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO (2015, p. 08).

No Brasil, durante as épocas epidêmicas em 2016 e 2017, mais de 300.000 casos foram relatados, e foram confirmadas 300 mortes atribuíveis à infecção pelo CHIKV (WAHID et al. 2017). No Estado do Ceará, no Nordeste do Brasil, os primeiros casos ocorridos em 2015 culminaram com um grande surto em 2017, com 150 óbitos confirmados. A idade média dos óbitos foi de 77 anos, um segmento populacional que exhibe inerentemente uma maior prevalência de doenças metabólicas como o diabetes tipo 2 (CAVALCANTI et al., 2018).

Em 2016, SE 1 a SE 52, foram registrados 277.882 casos prováveis de CHIKF, e em 2015, 38.499. Em 2017, até a SE 50 (1/1/2017 a 16/12/2017), foram registrados 185.605 casos prováveis de febre de Chikungunya no país, com uma

incidência de 90,1 casos/100 mil hab., destes, 151.101 (81,4%) foram confirmados e outros 51.180 casos suspeitos foram descartados (Figura 4). (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Figura 4 - Casos prováveis de febre de chikungunya, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2015, 2016 e 2017



Fonte: BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO (2017, p. 04).

Em 2017, até a SE 50, a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis de febre de chikungunya (142.006 casos; 76,5%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões Sudeste (23.027 casos; 12,4%), Norte (16.564 casos; 8,9%), Centro-Oeste (3.648 casos; 2,0%) e Sul (360 casos; 0,2%) (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Em Pernambuco, em 2018, foram notificados 2.811 casos de chikungunya, o que corresponde a uma redução de 42,2% em relação ao mesmo período de 2017 quando foram notificados 4.863 casos (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BOLETIM ARBOVIROSES, 2018).

Até abril de 2020, foram notificados 25.535 casos prováveis com a taxa de incidência de 12,2 casos por 100 mil habitantes no Brasil. As regiões Nordeste e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência, com 17,8 casos por 100 mil

habitantes e 15,0 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020). Apesar de atualmente, todas as unidades federadas registrarem transmissão autóctone de chikungunya, existe concentração de casos e óbitos nos estados da região Nordeste brasileira (BRASIL, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017). Em Pernambuco, foram notificados 954 casos em 85 municípios, o que corresponde a uma redução de 62,7% em relação ao mesmo período de 2019 quando foram notificados 2.560. (SES/PE, 2020).

Em 2022, entre SE 1 e SE 52, um total de 271.006 casos de chikungunya foram notificados, incluindo 94 mortes, em 13 dos países e territórios da Região das Américas; este valor é superior ao observado no mesmo período de 2021 (137.025 casos, incluindo 12 vítimas mortais). A taxa de incidência cumulativa na Região das Américas foi de 27 casos por 100.000 habitantes. O Brasil apresentou a maior taxa com 124 casos por 100.000 habitantes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2023). Nesse mesmo ano, o número de casos superou a média dos quatro anos anteriores (2018-2021), incluindo 87 óbitos, o que representa um aumento de casos duas vezes maior e um aumento de sete vezes de mortes em comparação com o ano anterior, 2021, (137.025 casos, incluindo 12 mortes). Do total de mortes registradas em 2022, todas foram registradas no Brasil (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, DISEASE OUTBREAK NEWS, 2023).

Entre 1º de janeiro e 4 de março de 2023, um total de 113.447 casos de chikungunya foram notificados na Região das Américas, incluindo 51 mortes, representando um aumento de quatro vezes em casos e mortes em comparação com o mesmo período de 2022 (21.887 casos, incluindo oito mortes). Essas contagens também excederam o número médio de casos nos cinco anos anteriores para SE1 a SE10. Dos casos notificados na Região, a maior incidência cumulativa de casos de chikungunya foi registrada no Paraguai com 1.103,4 casos por 100.000 habitantes, seguido pelo Brasil com 14,2 casos por 100.000 habitantes e Belize com 10,4 casos por 100.000 habitantes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, DISEASE OUTBREAK NEWS, 2023).

No Brasil, Entre 1º de janeiro e 11 de março de 2023, foram notificados 50.103 casos de chikungunya, representando um aumento relativo de 83% em relação ao mesmo período de 2022. Seis mortes foram confirmadas no Espírito Santo e Minas Gerais, restando 23 óbitos sob investigação. Os casos foram notificados em todas as 27 Unidades Federais. Em 11 de março de 2023, a

incidência cumulativa nacional era de 23,5 casos por 100.000 habitantes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, DISEASE OUTBREAK NEWS, 2023).

A persistência da circulação viral em estudos de soroprevalências juntamente com a reposição populacional e a ausência de vacinas significam que o risco de propagação do vírus e epidemias permanece (SKALINSKI et al., 2023).

2.2.2 Aspectos clínicos e laboratoriais da CHIKF

As manifestações clínicas diferem conforme a fase da doença. A infecção por CHIKV pode ser categorizada em três estágios: o estágio agudo (do dia 1 ao dia 21), o estágio pós-agudo (dia 21 a 3 meses) e o estágio crônico (mais de 3 meses). Durante a fase aguda, os pacientes infectados podem apresentar uma fase virêmica (5 a 10 dias) e uma fase pós-virêmica (6 a 21 dias) (SIMON et al., 2014). A fase aguda ou febril é caracterizada, principalmente, por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente acompanhada de dores nas costas, rash cutâneo (presente em mais de 50% dos casos), cefaleia e fadiga, com duração média de 7 dias. A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, e possui curta duração; porém, a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas, como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa (BRASIL, 2017; WEAVER & LECUIT, 2015).

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda. Normalmente, essa dor é poliarticular, bilateral e simétrica, embora possa haver assimetria. Ela acomete grandes e pequenas articulações e abrange, com maior frequência, as regiões mais distais. Pode haver edema e este, quando presente, normalmente está associado à tenossinovite. Na fase aguda da poliartralgia, também tem sido observado dor ligamentar. A mialgia, quando se apresenta, geralmente é de intensidade leve a moderada (BRASIL, 2017).

Normalmente, o exantema é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e em geral, surge do 2º ao 5º dia após o início da febre. Afeta principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas das mãos e plantas dos pés), podendo atingir a face. O prurido está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado, ou apenas localizado na região palmo-plantar (BRASIL, 2017).

Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nessa fase: dermatite esfoliativa, lesões vesiculobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais (BRASIL, 2017).

Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda de chikungunya são dor retro- ocular, calafrios, conjuntivite sem secreção, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Pode haver linfadenomegalias cervical, retroauricular ou inguinais associadas (BRASIL, 2017; MARTINEZ-PULGARIN et al., 2016; BRIZZI K, 2017; KHOURY & CAMILO, 2016; MEHTA et al. 2018).

Na fase subaguda, normalmente, a febre desaparece, mas existem relatos de recorrência. Pode haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda nas mãos, mais frequentemente nas falanges e punhos, e nos tornozelos. Síndrome do túnel do carpo pode ocorrer como consequência da tenossinovite hipertrófica, sendo muito frequente nas fases subaguda e crônica. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável (BRASIL, 2017). Complicações graves também podem ocorrer, e incluem encefalite, encefalopatia, doença neuro-ocular (uveíte, retinite, neurite óptica), mielopatia e mielite, síndrome de Guillain-Barré, miocardite, hepatite, nefrite intersticial aguda, sepse grave, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (TORRES et al., 2015; MEHTA et al., 2018).

Nessa fase, também podem estar presentes astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Caso os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença, estará instalada a fase crônica (BRASIL, 2017).

A fase crônica é caracterizada pela persistência dos sintomas, principalmente dor articular, musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nessa fase. As manifestações têm comportamento flutuante (BRASIL, 2017). Nesta fase, a doença pelo CHIKV é frequentemente limitada a articulações mais distais devido à replicação viral persistente e inflamação. A persistência do CHIKV é encontrada em alguns órgãos, incluindo células endoteliais no fígado, células mononucleares no baço, macrófagos no líquido sinovial e tecidos circundantes e células satélites nos músculos (SILVA & DERMODY, 2017).

Embora o CHIKV não seja considerado um vírus totalmente neurotrópico, com base em sua capacidade limitada de invadir o tecido neural e se replicar no sistema nervoso central (SNC), casos esporádicos de manifestações neurológicas foram relatados em diferentes surtos (GERARDIN et al., 2008). As detecções ocasionais de RNA viral no sistema nervoso central (SNC) de pacientes com doenças neurológicas reforçaram os achados de que a doença CHIKV não é tão raramente associada à infecção neurológica (BRITO FERREIRA et al., 2020). Evidências sugerem que a prevalência de desconforto crônico associado à doença varia de acordo com a linhagem do vírus, e a proporção de pessoas que não se recuperou totalmente após a chikungunya foi alta (PAIXÃO ES et al., 2018).

Um comportamento peculiar da infecção pelo CHIKV é seu potencial de causar artrite crônica que pode persistir por meses ou anos (HORWOOD & BUCHY, 2015), e tem sido associada ao sexo feminino e comorbidades, incluindo diabetes, hipertensão e doença renal crônica (DRC) (PATEL et al, 2018). De acordo com outro estudo, aproximadamente 25% dos casos de CHIK desenvolveriam reumatismo inflamatório crônico (CHIK-CIR) (34% se considerarmos apenas os estudos mais representativos) e 14% desenvolveriam artrite crônica (RODRÍGUEZ-MORALES AJ et al., 2016).

Em áreas com circulação de CHIKV, podem ocorrer casos com manifestações atípicas, que não apresentam febre e dor articular. Tais manifestações podem ser ocasionadas por efeitos diretos do vírus, pela resposta imunológica ou pela toxicidade a medicamentos (BRASIL, 2017; LEE et al., 2018).

As alterações laboratoriais da chikungunya, durante a fase aguda, são inespecíficas. Leucopenia com linfopenia menor que 1000 cels/mm³ é a observação mais frequente. A plaquetopenia inferior a 100 mil cels/mm³ é rara. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa (PCR) encontram-se geralmente elevadas, podendo permanecer assim por algumas semanas. Outras alterações podem ser detectadas, como elevação discreta das enzimas hepáticas, da creatinina e da creatinofosfoquinase (CPK) (BRASIL, 2017).

Achados laboratoriais importantes incluem alta taxa de sedimentação de eritrócitos, aumento da transaminase pirúvica glutâmica sérica, açúcar no sangue, leucopenia e trombocitopenia (RAHMAN et. al., 2019).

Considerando-se a necessidade de prescrição de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides (Aine) na fase subaguda, os seguintes exames devem

ser solicitados: ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), glicemia de jejum e hemograma (BRASIL, 2017).

Na fase crônica, é importante avaliar o paciente antes da introdução do metotrexato e da hidroxicoloroquina. Nessa fase, os seguintes exames são necessários: Anti-HBs, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV, toxoplasmose e raio x de tórax, entre outros (BRASIL, 2017).

2.2.3 Fatores relacionados ao óbito por CHIKF

A ocorrência de óbitos em epidemias pelo CHIKV não era conhecida, e a ocorrência da doença não estava associada a altas taxas de mortalidade, até a epidemia da Ilha Reunião no Oceano Índico, em 2005-2006, quando foram registrados quadros neurológicos graves (encefalites com óbitos e sequelas) e transmissão periparto com encefalite e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças (GÉRARDIN et al. 2016; ECONOMOPOULOU et al., 2009).

Nos últimos anos, no entanto, muitos estudos desafiaram a visão convencional da natureza não-letal de CHIKV (ECONOMOPOULOU et al., 2009; DE LA HOZ et al., 2015). Principalmente devido à rápida disseminação do CHIKV, os serviços de vigilância têm dificuldades em determinar os fatores de risco para óbitos (SILVA JUNIOR et al 2019). Alguns fatores como idade (crianças e idosos) e presença de doenças crônicas podem estar associadas a doenças mais graves e alto risco de morte (PATEL et al., 2018; FREITAS et al., 2017). Uma segunda onda epidêmica pode ser um fator facilitador para a infecção pelo CHIKV, e está associada a casos mais graves da doença (FREITAS et al., 2018) ou de desenvolvimento de formas atípicas da doença (BONIFAY et al., 2018).

A forma grave de infecção por CHIKV pode estar associada a insuficiência de múltiplos órgãos, hepatite, meningite, nefrite, encefalite, dermatite bolhosa, miocardite e arritmias cardíacas. Embora as manifestações graves ou atípicas da infecção sejam incomuns, a taxa geral de mortalidade dessas complicações parece ser alta (COUDERC & LECUIT 2015). Também houve relato em casos letais de choque séptico, falência de múltiplos órgãos, lesões purpúricas generalizadas, dermatose bolhosa e necrose em regiões diferentes do corpo (TORRES et al., 2015).

Altos níveis séricos de biomarcadores cardiovasculares na infecção fatal por CHIKV foi relatado recentemente, incluindo endocan-1, isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB), troponina I, oncostatina, proteína de ligação de ácido graxo 3 (FABP3) e proteína de ligação de ácido graxo 4 (FABP4). Esses resultados promovem o fato de que danos endoteliais e cardíacos podem ocorrer e podem ser fatores significativos relacionados à falência de órgãos e morte nesses pacientes (ACOSTA-REYES et al., 2023).

Em recém-nascidos, é frequente o surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos, também reconhecidos como sinal de gravidade nessa faixa etária, incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias (BRASIL, 2017).

Em estudo recente, foram descritos alguns fatores atípicos de pacientes que foram hospitalizados devido a infecção pelo CHIKV. Dentre esses fatores, encontravam-se: comprometimento neurológico, insuficiência cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca aguda, distúrbios digestivos, distúrbios hepáticos e distúrbios renais (BONIFAY et al. 2018).

No Estado do Ceará, no Nordeste do Brasil, foi estimado que o CHIKV pode influenciar negativamente o metabolismo em pacientes com diabetes tipo 2, ou a comorbidade pode agravar o curso da doença aumentando o risco de morte (CAVALCANTI et al. 2018). Nesse mesmo Estado, estudo realizado com dados coletados do surto de 2016- 2017, foi verificado que fatores como idade avançada, sexo masculino, leucopenia, vômitos e comorbidades como hipertensão, diabetes e doença renal crônica, estavam associados a maior risco de mortalidade pelo CHIKV (SILVA JUNIOR et al. 2019). No mesmo estado, em outro estudo com dados de 2017, identificaram que os fatores relacionados aos óbitos foram doença renal crônica, cardiopatia prévia, presença de febre, dor abdominal, apatia, dispneia e artrite; e achados laboratoriais como leucocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia e linfopenia (DE MORAIS et al., 2017).

No Brasil, um trabalho utilizando o Sistema de Informações sobre Doenças Notificáveis (SINAN) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) relatou que o maior risco de mortalidade por CHIKV estava entre indivíduos que vivem na região Nordeste, homens, com baixa escolaridade e com idade menor que 1 ano, 65-79 anos e maior ou igual à 80 anos (FRUTUOSO LCV et al., 2020).

Um estudo sobre a mortalidade durante uma epidemia de chikungunya na República Dominicana, em 2014, constatou que houve excesso de mortes entre indivíduos com menos de 5 anos de idade e maior que 40 anos de idade, e as taxas de mortalidade foram maiores entre os idosos. O estudo ressalta a urgência de revisar protocolos clínicos e investigar as causas associadas às mortes durante epidemias de chikungunya para identificar complicações clínicas da infecção, bem como os mecanismos pelos quais as doenças crônicas pioram na presença de infecção por CHIKV (FREITAS et al., 2018). Parece haver uma clara associação de desfechos fatais com faixas etárias mais avançadas (GIOVANETTI et al., 2023).

Após a identificação do vírus em 2014 no Brasil, houve um aumento significativo no número de mortes tendo como causa a infecção pelo CHIKV, principalmente em Pernambuco. Entretanto, devido ao fato de que algumas mortes não estão sendo relacionadas à Chikungunya, pode resultar em subnotificação e, portanto, não incluídas nos registros oficiais (BRITO 2017).

A partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foi estimado um excesso de 4.505 mortes em Pernambuco durante a epidemia de chikungunya no Brasil (47,9 por 100.000 pessoas). As faixas etárias mais afetadas foram os idosos e os menores de 1 ano, e o mesmo padrão ocorreu nos outros dois estados brasileiros com maiores taxas de incidência de chikungunya: Rio Grande do Norte e Bahia (FREITAS et al., 2017).

Considerando a sobreposição temporal, algumas dessas mortes podem ter sido causadas pelo agravamento de comorbidades pré-existentes ou complicações causadas diretamente pela infecção pelo CHIKV (BRITO & TEIXEIRA, 2017). A atual classificação de casos de chikungunya não abrange necessidades reais de casos com características atípicas dificultando a detecção e o gerenciamento precoce de casos potencialmente graves. É necessária uma classificação prospectiva e informada pela apresentação clínica inicial e pela progressão dos sinais e sintomas (CAVALCANTI et al., 2020).

2.3 Vigilância epidemiológica das arboviroses

Compete à vigilância epidemiológica: acompanhar sistematicamente a evolução temporal da incidência das arboviroses, comparando-a com os índices de

infestação vetorial e dados laboratoriais; e organizar discussões conjuntas com equipes de controle de vetores, assistência e todas as instâncias de prevenção e controle dessas doenças, visando à adoção de medidas capazes de reduzir sua magnitude e gravidade (BRASIL, 2017).

O atual cenário epidemiológico com a circulação simultânea dos vírus dengue e chikungunya se constitui um dos grandes desafios para a organização dos serviços de vigilância que compõem o Sistema Único de Saúde. Somam-se a isso as dificuldades para reconhecimento e manejo clínico dos pacientes, para o diagnóstico diferencial devido à semelhança na sintomatologia destas doenças e as limitações enfrentadas pelos serviços de vigilância para uma adequada caracterização dos casos e investigação oportuna dos óbitos (CAVALCANTI et al 2017; SILVA JUNIOR et al. 2019).

Investigar e classificar as mortes causadas por chikungunya tem sido um desafio, considerando que os pacientes podem morrer não só na fase aguda (até 21 dias), mas também na fase pós-aguda (22 dias a três meses após a infecção) ou mesmo na fase crônica (mais de 3 meses), devido a complicações desencadeadas pelo próprio vírus. A causa da morte não pode ser confirmada por métodos diretos como reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou isolamento viral, especialmente nas fases pós-aguda ou crônica (CAVALCANTI et al., 2017).

O estado de Pernambuco, em 2015, foi um dos que mais confirmou casos de arboviroses por critério laboratorial (BRASIL, 2015). O diagnóstico laboratorial positivo dos óbitos, para qualquer uma das arboviroses, não necessariamente confirma esta arbovirose como causa do óbito (SES, 2017). A vigilância epidemiológica e os comitês de investigação da morte enfrentaram desafios para determinar se a doença contribuiu para a morte, ou foi, de fato, a causa subjacente da morte (CAMPOS et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2016). Importante ressaltar em que a maioria das mortes por dengue documentadas geralmente ocorrem antes do dia 10 da doença (CAMPOS et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2016).

A confirmação ou descarte do óbito, depende de minuciosa investigação domiciliar e hospitalar do óbito e das informações complementares dos aspectos clínicos epidemiológicos do paciente. Todos esses dados subsidiam a discussão do caso no Comitê Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses. Ressalta-se que a confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais depende do

período e dos cuidados durante a coleta, manuseio, acondicionamento e transporte dos espécimes biológicos (SES, 2017).

Nas investigações de óbitos, deve-se considerar como fontes de informações principais o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e sistemas paralelos - FormSUS e planilhas locais. Deve-se realizar busca ativa de casos nos serviços de saúde, Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), prontuários e outros registros médicos, Declaração de Óbito (DO) e Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) (BRASIL, 2017).

Também são fontes de dados entrevistas com profissionais de saúde envolvidos na assistência direta ao caso que evoluiu para óbito, entrevistas com familiares - visita domiciliar - e quaisquer fontes consideradas relevantes para a investigação dos óbitos por dengue, chikungunya e Zika (BRASIL, 2017).

A coleta sistemática de dados deve-se realizar mediante instrumentos padronizados, permitindo a comparação entre os casos investigados ao longo do tempo. Esses instrumentos, que devem contemplar questões relativas ao atendimento/internação do paciente e a entrevistas com familiares, são complementares e permitem reconstruir a trajetória dos casos (BRASIL, 2017).

Recomenda-se às unidades da federação, suas capitais e Distrito Federal, a implantação do Comitê de Investigação de Óbitos interdisciplinar, com o objetivo de discutir os casos, orientar seu encerramento no Sinan e propor medidas para reduzir a ocorrência de novos óbitos (BRASIL, 2017).

Para subsidiar políticas de prevenção de doenças e riscos à saúde pública, a análise espacial tem sido incluída como importante ferramenta para possibilitar a visualização de padrões espaciais de um fenômeno por meio da construção de mapas, mesmo com dados esparsos (BEST et al., 2005) e de mapear fatores de risco em nível populacional (BAILEY, 2001; BAILEY et al., 2005; ALLGOEWER, 2022; GOMES et al., 2023; YAKOB, 2022).

Testes de agrupamento espacial local e estatísticas de varredura de espaço-tempo foram usados para comparar a dinâmica de transmissão de vírus cocirculantes, DENV, ZIKV e CHIKV, em 2016 e 2017, de Fortaleza, Brasil, usando uma medida de dependência espaço temporal, e os resultados sugerem que o risco de arbovírus não é distribuído uniformemente na cidade durante a cocirculação. Os resultados podem orientar os esforços de preparação e resposta a surtos,

destacando a natureza agrupada da transmissão de arbovírus cocirculantes no nível da vizinhança (KAZAZIAN et al., 2020)

Em estudo recente, foi relatado uma dinâmica espacial e temporal de sete ondas epidêmicas de chikungunya em todo o Brasil, entre 2016 e 2022, e apontado que o padrão de recorrência de chikungunya em ambientes urbanos se deve à heterogeneidade espacial na disseminação viral (DE SOUZA WM et al., 2023).

Identificar e priorizar áreas com números significativos de casos de arboviroses usando o método de estatísticas espaço-temporais de Kulldorff permite reorientar as ações de vigilância e controle vetorial mais eficaz.

3 HIPÓTESES

Existe associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), sinais, sintomas e doenças pré-existentes (febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náusea, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva, dor retro orbital, diabetes, doenças hematológicas, hepatopatias, doença renal crônica, hipertensão arterial, doença ácido-péptica) e a evolução para óbito por dengue e por chikungunya, de todos os óbitos confirmados de indivíduos que residiam no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018.

A probabilidade de sobrevida entre indivíduos com diferentes infecções pelos arbovírus, dengue e chikungunya são diferentes.

A distribuição espacial das arboviroses no estado de Pernambuco e no município de Recife é heterogênea.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Verificar a associação entre os fatores biológicos, social, sinais, sintomas e doenças pré-existentes e a evolução para óbito por dengue e por chikungunya, de todos os óbitos confirmados de indivíduos que residiam no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018, estimar a probabilidade de sobrevida entre indivíduos com diferentes infecções pelos arbovírus, dengue e chikungunya, e realizar a distribuição espacial dessas arboviroses no estado de Pernambuco e no município de Recife através do método estatístico de varredura espaço-temporal.

4.2 Específicos

- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), sinais, sintomas e doenças pré-existentes (febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náusea, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva, dor retro orbital, diabetes, doenças hematológicas, hepatopatias, doença renal crônica, hipertensão arterial, doença ácido-péptica) e a evolução para óbito por dengue;
- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), sinais, sintomas e doenças pré-existentes (febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náusea, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva, dor retro orbital, diabetes, doenças hematológicas, hepatopatias, doença renal crônica, hipertensão arterial, doença ácido-péptica) e a evolução para óbito por chikungunya;
- Estimar a probabilidade de sobrevida entre indivíduos com diferentes infecções pelas arboviroses (dengue e Chikungunya), e comparar as curvas de sobrevida;
- Descrever, com base na análise espacial de varredura espaço-temporal, os casos de arboviroses (dengue e chikungunya), incluindo óbitos, no estado de Pernambuco e no município de Recife.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo, local e período

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e estudo ecológico em Pernambuco nos anos entre 2015 e 2018, momento posterior a circulação do vírus da chikungunya. Tais estudos permitiram explorar simultaneamente múltiplas associações com o desfecho estudado.

O estado de Pernambuco está localizado na Região Nordeste do Brasil e possui extensão territorial de 98.146,315 km², com 184 municípios e o distrito estadual de Fernando de Noronha. Conta com uma população estimada para 2016 de 9.410.336 e uma densidade demográfica de 89,62 hab/km² (IBGE, 2017). Há 12 Regiões de Saúde distribuídas por 4 Macrorregiões no estado. As regiões constituem-se geograficamente de municípios limítrofes com identidade cultural, econômica e social semelhantes, compartilhando redes de comunicação e de transportes (Pernambuco, 2016).

O município do Recife, capital do estado de Pernambuco, é dividido em 94 bairros, agrupados em 6 regiões político-administrativas (RPAs) (Secretaria de Saúde do Recife. Plano Municipal de Saúde 2014 – 2017, 2014). Em 2021, o município tinha população estimada de 1.661.017 habitantes, distribuídos em um território de 218.843 km² e densidade populacional de 7.039,64 hab/km² (IBGE, 2021).

5.2 População

A população de estudo foi composta pelos casos confirmados, que evoluíram ou não para óbito, residentes no estado de Pernambuco registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde - Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2018.

5.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram todos os casos, incluindo óbitos, com infecção confirmada com positividade em amostras de vísceras para DENV ou CHIKV por

RT-PCR e/ou imunohistoquímica para busca de antígenos, ou com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA, ou exame de sangue positivo para DENV ou CHIKV por RT-PCR, e por critério clínico epidemiológico.

5.2.2 Critérios de exclusão

Registros com incompletude das informações constantes nas fichas de investigação domiciliar e hospitalar bem como no SINAN.

5.3 Métodos de coleta

Inicialmente, foi realizada a busca pelos óbitos por dengue e chikungunya no SINAN e SIM. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no estudo, tanto para óbito quanto para o não óbito. Posteriormente, os casos foram obtidos apenas do SINAN, devido à superestimação de óbitos no SIM. Assim, obtivemos os dados após a vigilância do óbito realizada pela área técnica e devidamente registrados no SINAN. Pois, a confirmação ou descarte dos óbitos registrados no SINAN requer uma minuciosa investigação domiciliar e hospitalar, e depende de informações complementares dos aspectos clínicos epidemiológicos do paciente. Instrumentos padronizados foram usados para a investigação, Ficha de Investigação de óbito por arbovírus (ANEXO A) – Prontuário (Hospitalar) e Ficha de Investigação de óbito por arbovírus (ANEXO B) – Entrevista (Domiciliar), ambos utilizados pela Gerência de Vigilância das Arboviroses da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Todos esses dados subsidiaram as discussões dos casos no Comitê Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses, para confirmação ou descarte no SINAN. A limpeza do banco de dados foi realizada, excluindo as duplicidades e casos com incompletude dos registros.

5.4 Qualidade dos instrumentos de medida

Foram empregados instrumentos padronizados utilizados pela Gerência de Vigilância das Arboviroses da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde - Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, conforme abaixo:

Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Prontuário (Hospitalar), estão apresentadas questões divididas em blocos:

- Dados de Identificação: Identificação do paciente;
- Dados de atendimento/Internação: informações referentes à data de atendimento, óbito e serviço de saúde;
- História Prévia: se houve atendimento prévio em serviço de emergência e se foi transferido de outros hospitais;
- Dados Clínicos: referentes aos sinais e sintomas da doença, exames inespecíficos, tratamento, evolução clínica, presença de comorbidades ou condições clínicas especiais, manifestações (neurológicas, oculares, dermatológicas), quadro (renal, hemorrágico), choque, outras complicações e óbito;
- Exames Laboratoriais Específicos: sorologia, RT-PCR, outra técnica;
- Encerramento: se encerrado, qual critério e classificação;
- Observações: algo que não foi contemplado nos blocos anteriores;
- Investigação: data da investigação e dados do investigador.

Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Entrevista (Domiciliar) está dividida nos blocos:

- Dados de Identificação do óbito;
- Dados de Identificação do entrevistado;
- Assistência à Saúde: sinais e sintomas, uso de medicamentos, atendimentos em serviços de saúde;
- Contactantes;
- Observações;
- Investigação: data da investigação e dados do investigador.

5.5 Aspectos laboratoriais

Os exames laboratoriais para Dengue, Chikungunya e Zika foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Milton Bezerra Sobral” (Lacen PE), laboratório de referência para os Estados de Pernambuco, Alagoas, Paraíba, Rio Grande do Norte e Ceará. O exame imuno-histoquímico, para auxílio no diagnóstico pós-mortem, foi realizado no Instituto Evandro Chagas (IEC), órgão vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) do Ministério da Saúde (MS).

5.6 Definição de termos e categorização das variáveis

Para a definição e/ou categorização das variáveis, foram considerados os critérios para o diagnóstico diferencial entre dengue e chikungunya descritos no Protocolo de Investigação de Óbitos por Arbovírus Urbanos no Brasil – dengue, chikungunya e zika, do Ministério da Saúde, além das características encontradas na literatura.

Quadro 1 - Definição e/ou categorização das variáveis dependentes

Variáveis	Definição	Categorização
Óbito por dengue	Todo óbito que cumpra os critérios da definição de caso confirmado que morreu como consequência da dengue, e após discussão do caso no Comitê Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses.	1 - Sim 2 - Não
Óbito por chikungunya	Todo paciente que cumpra os critérios da definição de caso confirmado que morreu como consequência da chikungunya, e após discussão do caso no Comitê Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses.	1 - Sim 2 - Não

Fonte: A autora (2019).

Quadro 2 - Definição e/ou categorização das variáveis independentes

Variáveis	Definição	Categorização
Idade	Tempo decorrido desde o nascimento até o óbito	Variável contínua
Sexo	Conjunto de pessoas que têm a mesma organização anátomofisiológica no que se refere à geração: sexo masculino e sexo feminino	1-Feminino 2- Masculino

Raça/cor	De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) através da autoclassificação em: branco, preto, pardo, indígena ou amarelo	1- Branca 2- Preto 3- Pardo 4- Indígena 5- Amarelo 9- Ignorado
Regional de residência	Região de saúde no qual o paciente que veio à óbito residia, cuja definição está de acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR) da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, 2011.	1 – I 2 – II 3 – III 4 – IV 5 – V 6 – VI 7 – VII 8 – VIII 9 – IX 10 – X 11 – XI 12 - XII
Febre	Elevação da temperatura corporal (39 a 40°C) registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Mialgia	Síndrome dolorosa ou dor miofascial que pode incidir em diversas partes do corpo, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Cefaleia	Dor de cabeça, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Exantema	Erupções cutâneas vermelhas, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Vômito	Expulsão ativa do conteúdo gástrico pela boca, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Náusea	Sensação de desconforto e mal-estar, que em muitos casos se manifesta por vontade em vomitar, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Dor nas costas	Dor na coluna torácica, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Conjuntivite	Inflamação da conjuntiva, membrana transparente e fina que reveste a parte da frente do globo ocular (o branco dos olhos) e o interior das pálpebras,	1- Sim 2- Não

	registrado no SINAN	
Artrite	Inflamação de uma ou mais articulações, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Artralgia intensa	Dor articular intensa, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Petéquias	Pequeno ponto vermelho no corpo (na pele ou mucosas), registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Leucopenia	Leucócitos menor que 1.000 cels/mm ³ , conforme protocolo de manejo clínico da dengue e chikungunya do Ministério da Saúde, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Prova do laço positiva	Visualização de petéquias no antebraço após garroteamento, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Dor retro orbital	Dor atrás dos olhos, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Diabetes	Doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não pode efetivamente usar a insulina que produz, resultando em hiperglicemia, conforme definição do Ministério da Saúde, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Doenças hematológicas	Doenças do sangue, condições médicas que afetam a produção, função ou qualidade das células sanguíneas e/ou do sistema de coagulação sanguínea, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Hepatopatias	Doenças do fígado, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Doença renal crônica	Alterações heterogêneas que afetam tanto a estrutura quanto a função renal, conforme definição do Ministério da Saúde, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Hipertensão arterial	Níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Valores das pressões máxima e mínima iguais ou maiores que 140/90 mmHg (ou 14 por 9), conforme definição do Ministério da Saúde, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não
Doença ácido-péptica	Lesão que ocorre em decorrência da acidez da secreção gástrica, registrado no SINAN	1- Sim 2- Não

Fonte: A autora (2023).

5.7 Análise estatística e análise espacial

O teste qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar as características entre os grupos. Odds ratio (OR) foi calculado para faixa etária e sexo. Os testes do qui-quadrado de Pearson foram realizados no Epi Info for Windows versão 7.2. A regressão logística foi utilizada para identificar fatores de risco independentes. As variáveis com nível de significância estatística $p < 0,05$ e OR significativo foram mantidas no modelo final de regressão logística multivariada. As análises de regressão logística foram realizadas no Stata (versão 14.2; StataCorp, College Station, Texas, EUA).

O método de Kaplan–Meier foi usado para realizar as análises de sobrevida e apresentar as curvas de sobrevida (Ferreira, 2016) com base no intervalo de tempo desde o início da infecção até a morte (Bustamante-Teixeira, 2002). O teste de log-rank foi realizado para comparar a sobrevida entre os grupos, com significância estatística de $p < 0,001$. O teste de log-rank é utilizado para comparar as curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos (Ferreira, 2016). Os fatores associados aos óbitos nos dois grupos (dengue e chikungunya) foram avaliados por meio do teste qui-quadrado (Bustamante-Teixeira, 2002). As taxas de risco (hazard ratio, HRs) foram estimadas com intervalos de confiança de 95%. A HR, que pode ser interpretada como o risco da ocorrência de um evento em função do tempo, foi utilizada para calcular a razão entre as taxas de mortalidade por dengue e chikungunya. As HRs foram calculadas usando a regressão de riscos proporcionais de Cox (Streiner, 1995; Miot, 2017; Altman, 1998). As análises de Kaplan–Meier e regressão de Cox foram realizadas usando Stata (versão 14.2; StataCorp, College Station, Texas, EUA).

Para a análise espaço-temporal, foram utilizados como unidades de análise para a prevalência de arboviroses os bairros residenciais dos municípios pernambucanos de todos os indivíduos infectados, e para os óbitos foram adotados os bairros residenciais do município de Recife, onde a maioria dos óbitos ocorridos eram residentes deste município (77,5%). O objetivo foi identificar a existência de agrupamentos com significância estatística, que sinalizassem a necessidade de priorizar as ações de controle das arboviroses.

As taxas brutas de prevalência e mortalidade foram calculadas e apresentadas. Posteriormente, considerando que populações pequenas e/ou

subnotificadas podem causar variabilidade nas taxas brutas, foi utilizada a suavização Bayesiana empírica local, que permitiu suavizar as estimativas dos coeficientes calculados para áreas geográficas pequenas (ou subnotificadas), eliminando assim flutuações aleatórias não associadas ao risco (Assunção, 1998). Taxas brutas e suavizadas foram apresentadas usando mapas coropléticos.

Partindo do pressuposto de que municípios com maiores prevalências e bairros com maiores taxas de mortalidade formariam conglomerados espaço-temporais, optou-se por analisar os dados por meio da técnica de varredura espaço-temporal. Para isso, foi utilizado o programa SaTScan v 9.4.4. O método Kulldorff Scan reconhece o agrupamento espacial que mais provavelmente viola a hipótese nula de não agrupamento e identifica os agrupamentos primário e secundário (Souza, 2019; Kulldorff, 2001).

Adaptamos a metodologia utilizada por Hohl et al (2020). Este método encontra os clusters mais prováveis de vários clusters candidatos cilíndricos. Os cilindros são determinados por uma base circular (a janela de varredura espacial) centrada em um local candidato (aqui o centróide do município para prevalência e o centróide dos bairros para mortalidade) e que tem um raio r . A altura do cilindro é determinada pela janela de varredura temporal t . Portanto, cada centróide é o centro de um número de clusters candidatos de diferentes raios e alturas. Restringimos as janelas de varredura espacial e temporal para incluir 25% ou menos da população em risco e 50% ou menos do período de estudo, respectivamente.

Foi calculado o número de casos esperados e observados para cada cilindro e realizado um teste de máxima verossimilhança com a hipótese nula H_0 : “Não há diferença no risco de arboviroses entre o interior e o exterior do cilindro”, e a hipótese alternativa H_A : “Há um maior risco de arbovírus dentro do cilindro”. Calculamos o número de casos esperados μ usando a Equação (1):

$$\mu = p * \frac{C}{P} \quad (1)$$

com a população dentro do cilindro p , o número total de casos (ou mortes) C e a população total P . Grupos de risco elevado de doença são identificados usando o teste de razão de verossimilhança (LR) na Equação (2):

$$\frac{L(Z)}{L_0} = \frac{\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right)^{n_z} \left(\frac{N-n_z}{N-\mu(Z)}\right)^{N-n_z}}{\left(\frac{N}{\mu(T)}\right)^N} \quad (2)$$

com função de verossimilhança $L(Z)$ para o cilindro candidato Z , função de verossimilhança L_0 para H_0 ; o número de caixas dentro do cilindro n_z ; o número esperado de caixas $\mu(Z)$ no cilindro Z ; o número de casos observados para toda a área de estudo durante todo o período de estudo N ; e o número total de casos esperados na área de estudo em todos os períodos de tempo $\mu(T)$. O risco elevado é indicado por uma razão de verossimilhança maior que 1, que é o caso se:

$$\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right) > \left(\frac{N-n_z}{N-\mu(Z)}\right)$$

O cilindro com a maior razão de verossimilhança é o cluster mais provável. O LR é uma medida de como o risco dentro de um cilindro difere do risco externo e, normalmente, sua transformação logarítmica é relatada como a razão de verossimilhança logarítmica (LLR). Para obter significância estatística, 999 simulações de Monte Carlo foram computadas e os clusters foram relatados com nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). Assim, 999 razões de verossimilhança foram calculadas para cada cilindro, onde cada cilindro era um cluster potencial.

Para ilustrar a distribuição de risco dentro de clusters, apresentamos mapas coropléticos que contêm risco relativo (RR), que é o risco dentro de um município ou bairro dividido pelo risco externo. Portanto, calculamos a Equação (3) para cada município ou bairro dentro do cluster:

$$RR_{cty} = \frac{\frac{c}{e}}{(C-c)/(C-e)} \quad (3)$$

com o número total de casos (ou óbitos) c para um determinado município, o número de casos esperados em um município ou bairro e , e C o número de casos observados ou óbitos em Pernambuco ou Recife e é calculado de forma análoga a μ na Equação (1), mas usando a população dentro do município ou bairro em vez da

população dentro de um cilindro. Da mesma forma, calculamos o risco relativo geral para os clusters relatados.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, conforme Resolução 466/2012, sob o número CAAE: 26904719.6.0000.5208 (ANEXO C).

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1 - FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE E CHIKUNGUNYA DURANTE UM PERÍODO EPIDÊMICO NO NORDESTE DO BRASIL: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

(Publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol.:56 | (e0030-2023) | 2023. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0030-2023>)

RESUMO

Introdução: Investigamos o tempo até o óbito e os fatores associados aos óbitos por dengue e chikungunya durante a primeira epidemia após a introdução do vírus chikungunya no Nordeste do Brasil.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo realizado em Pernambuco entre 2015 e 2018. A regressão logística foi usada para identificar fatores de risco independentes. A probabilidade de sobrevida entre indivíduos com diferentes infecções por arbovírus foi estimada e as curvas de sobrevida foram comparadas usando log-rank teste.

Resultados: Os coeficientes de letalidade para os vírus dengue e chikungunya foram 0,08% e 0,35%, respectivamente. A chance de óbito devido a infecção por chikungunya aumentou progressivamente a partir dos 40 anos de idade. Entre 40-49 anos, a razão de chance foi de 13,83 (IC 95%, 1,80-106,41). Entre 50-59 anos e 60 anos ou mais, a razão de chances foi de 27,63 (IC 95%, 3,70-206,48); e 78,72 (IC 95%, 10,93–566,90), respectivamente. A probabilidade de óbito associada à infecção pelo vírus da dengue aumentou a partir dos 50 anos de idade. Entre indivíduos de 50 a 59 anos e 60 anos ou mais, o odds ratio foi de 4,30 (IC 95%, 1,80–10,30) e 8,97 (IC 95%, 4,00–20,0), respectivamente. Fatores de risco independentes para óbito na dengue foram cefaleia e idade igual ou superior a 50 anos; e cefaleia, náusea, dor nas costas, artralgia intensa, idade de 0 a 9 anos ou 40 anos ou mais, e sexo masculino para óbito na chikungunya. A razão entre as taxas de mortalidade revelou que o tempo até o óbito por dengue foi de 2,1 vezes mais rápido que o da chikungunya (95% CI, 1,57–2,72).

Conclusões: O tempo até o óbito foi menor em pacientes com dengue do que naqueles com chikungunya. Este estudo reforça a necessidade de tomadas de

decisões mais rápidas e eficazes nos serviços de saúde pública para melhorar os resultados dos pacientes e minimizar a mortalidade.

Palavras-chave: Dengue. Febre de Chikungunya. Morte. Epidemiologia. Sobrevida

Introdução

As arboviroses são um crescente problema de saúde pública no mundo principalmente pelo potencial de causar epidemias extensas, grande número de indivíduos acometidos, e pela ocorrência de grande número de casos graves, com acometimento neurológico, articular e hemorrágico¹. A mortalidade devida à infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) tem sido relatada em menor número do que em períodos epidêmicos². No período entre 2002 e 2014 ocorreram epidemias com elevada frequência da dengue e aumento de casos graves e óbitos em crianças e idosos³.

A velocidade da transmissão rápida pelo CHIKV, durante epidemia, resulta em sobrecarga dos serviços de vigilância que têm dificuldades em analisar e identificar os fatores de risco para óbitos entre pacientes com infecção pelo CHIKV⁴. A circulação simultânea do vírus da dengue (DENV) e CHIKV no Brasil dificulta ainda mais a adequada caracterização dos óbitos por essas arboviroses. A contribuição relativa da dengue e chikungunya para a mortalidade é desconhecida. Além disso, a identificação de características mais precisas para diferenciar entre dengue e chikungunya é justificável.

Fatores associados para o risco de forma grave de infecção pelo CHIKV inclui nefrite, arritmias cardíacas, diabetes e idade avançada^{5,6}. Pessoas com idade avançada e que possuem doenças crônicas têm maior risco de evoluir para casos graves de dengue e alto risco de óbito³. Entretanto, ainda não há consenso sobre quais fatores aumentam o risco de óbitos por essas arboviroses. A ausência de manifestações características dessas duas arboviroses também contribui para a dificuldade na determinação da causa da morte, principalmente na ausência de epidemia, quando a taxa de mortalidade é baixa.

Em 2017 a Região Nordeste apresentou o maior número de casos de dengue (84.051 casos; 35,2%) e chikungunya (141.363 casos; 76,6%) em relação ao total do país, 239.076 mil casos de dengue e 184.458 mil casos de chikungunya⁷. Apesar de todas as unidades federadas registrarem transmissão autóctone da chikungunya, existe concentração de casos e óbitos nos estados do Nordeste brasileiro⁸.

Em 2015, Ceará foi o mais afetado estado do Nordeste brasileiro (62 óbitos), e Pernambuco foi o estado com o segundo maior número de óbitos confirmados por dengue (20 óbitos)⁹. O diagnóstico laboratorial positivo dos óbitos, imunohistoquímica para busca de antígenos, detecção de anticorpos séricos imunoglobulina M (IgM) através de enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) e detecção de vírus através de reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), para qualquer uma das arboviroses, não necessariamente confirma esta arbovirose como causa do óbito¹⁰. Portanto, uma investigação completa de outros fatores que podem estar envolvidos na infecção por DENV ou CHIKV é necessária. O objetivo deste estudo foi investigar fatores associados aos óbitos por dengue e chikungunya durante a primeira epidemia após a circulação do vírus da chikungunya no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Nossos resultados podem contribuir para a caracterização dos fatores de risco para óbito, descrever o tempo de sobrevivência na dengue e chikungunya, bem como evidenciar características biológicas e clínicas associadas ao óbito, contribuindo para novas estratégias de prevenção e controle dos óbitos por arbovírus.

Desenho e local do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no período de 2015 a 2018 afim de investigar fatores associados aos óbitos por dengue e chikungunya durante a primeira epidemia após a introdução do CHIKV no estado de Pernambuco. Este, está localizado na Região Nordeste do Brasil e possui extensão territorial de 98.146,315 km², incluindo 184 municípios e o distrito estadual da ilha de Fernando de Noronha. Em 2021, a população estimada foi de 9.674.793 e a densidade demográfica foi de 89,62 hab/km²^{11,12}. Há 12 Regiões de Saúde distribuídas por quatro Macrorregiões: Metropolitana: I, II, III, XII; Agreste: IV e V; Sertão: VI, X, XI; Vale do São Francisco e Araripe: VII, VIII, IX. As regiões constituem-se geograficamente de municípios limítrofes com identidade cultural, econômica e social semelhantes, compartilhando redes de comunicação e de transportes¹².

População de estudo

A população de estudo foi composta por todos os casos confirmados residentes no estado de Pernambuco, registrados no Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde - Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2018. Inicialmente, foi realizada a busca pelos óbitos por dengue e chikungunya no SINAN e SIM. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no estudo. Posteriormente, os casos foram obtidos apenas do SINAN, devido à superestimação de óbitos no SIM. A confirmação ou descarte dos óbitos registrados no SINAN requer uma minuciosa investigação domiciliar e hospitalar, e depende de informações complementares dos aspectos clínicos epidemiológicos do paciente. Instrumentos padronizados foram usados para a investigação, Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Prontuário (Hospitalar) e Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Entrevista (Domiciliar), ambos utilizados pela Gerência de Vigilância das Arboviroses da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Todos esses dados subsidiaram as discussões dos casos no Comitê Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses, para confirmação ou descarte no SINAN. A limpeza do banco de dados foi realizada, excluindo as duplicidades e casos com incompletude dos registros.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos casos foram todos os óbitos confirmados com positividade em amostras de vísceras para DENV ou CHIKV por RT-PCR e/ou imunohistoquímica para busca de antígenos, ou com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA, ou exame de sangue positivo para DENV ou CHIKV por RT-PCR, e por critério clínico epidemiológico. Os critérios de inclusão dos controles foram todos os casos, com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA ou detecção de vírus através de RT-PCR, ou por critério clínico epidemiológico com desfecho favorável (sobreviventes). Os critérios de exclusão foram os registros com incompletude das informações constantes nas fichas de investigação domiciliar e hospitalar bem como no SINAN.

Variáveis e análise estatística

Para a definição das variáveis, foram considerados os critérios para o diagnóstico diferencial entre DENV e CHIKV descritos no Protocolo de Investigação

de Óbitos por Arbovírus Urbanos no Brasil – dengue, chikungunya e zika, do Ministério da Saúde¹³, além das características encontradas na literatura⁴.

O teste qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar as características entre os grupos. Odds ratio (OR) foi calculado para faixa etária e sexo. Os testes do qui-quadrado de Pearson foram realizados no Epi Info for Windows versão 7.2. A regressão logística foi utilizada para identificar fatores de risco independentes. As variáveis com nível de significância estatística $p < 0,05$ e OR significativo foram mantidas no modelo final de regressão logística multivariada. As análises de regressão logística foram realizadas no Stata (versão 14.2; StataCorp, College Station, Texas, EUA).

O método de Kaplan–Meier foi usado para realizar as análises de sobrevida e apresentar as curvas de sobrevida¹⁴ com base no intervalo de tempo desde o início da infecção até a morte¹⁵. O teste de log-rank foi realizado para comparar a sobrevida entre os grupos, com significância estatística de $p < 0,001$. O teste de log-rank é utilizado para comparar as curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos¹⁴. Os fatores associados aos óbitos nos dois grupos (dengue e chikungunya) foram avaliados por meio do teste qui-quadrado¹⁵. As taxas de risco (hazard ratio, HRs) foram estimadas com intervalos de confiança de 95%. A HR, que pode ser interpretada como o risco da ocorrência de um evento em função do tempo, foi utilizada para calcular a razão entre as taxas de mortalidade por dengue e chikungunya. As HRs foram calculadas usando a regressão de riscos proporcionais de Cox^{16,17,18}. As análises de Kaplan–Meier e regressão de Cox foram realizadas usando Stata (versão 14.2; StataCorp, College Station, Texas, EUA).

Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. O acesso aos dados brutos utilizados nesta pesquisa foi autorizado pela Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (Resolução nº 466/2012). O Comitê de Ética em Pesquisa dispensou a exigência de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devido ao uso de dados secundários. Os dados utilizados neste estudo foram anonimizados antes do uso.

Resultados

No período do estudo, um total de 227 óbitos por arboviroses foi notificado, sendo 100 óbitos de dengue e 127 de chikungunya. Houve um total de 122.970 casos confirmados de dengue que sobreviveram, e 35.758 sobreviventes da chikungunya.

Para as análises dos sinais, sintomas e doenças pré-existentes, foram excluídos 16 óbitos de dengue, 79.287 sobreviventes de dengue, 9 óbitos de chikungunya e 19.450 sobreviventes de chikungunya, os quais não continham as informações completas. Um total de 84 óbitos de dengue e 43.683 sobreviventes de dengue; 118 óbitos de chikungunya e 16.308 sobreviventes de chikungunya foram incluídos nas análises.

Descrição dos óbitos por dengue e chikungunya

O coeficiente de letalidade da dengue foi de 0.08% e de chikungunya foi de 0.35%. Houve predomínio de óbitos em pessoas do sexo masculino com 60 ou mais anos de idade, tanto nos óbitos de dengue (51%) como nos de chikungunya (55%). Predominaram óbitos em pessoas de raça-cor não branca. O critério de confirmação dos agravos foi predominantemente laboratorial. Mais de 80% dos óbitos de dengue e chikungunya foram de residentes da macrorregião de saúde metropolitana, que abrange a I, II, III e XII regiões de saúde do estado de Pernambuco, com maioria de municípios de 500.000 habitantes ou mais (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização dos óbitos da infecção pelos vírus da dengue e chikungunya

Variável	Dengue		Chikungunya	
	N ^a	%	N ^b	%
Faixa etária				
0 a 9	8	8	18	14
10 a 19	7	7	3	2
20 a 29	11	11	1	1
30 a 39	7	7	4	3
40 a 49	11	11	12	9
50 a 59	18	18	19	15
60 +	38	38	70	55
Sexo				
Masculino	51	51	70	55
Feminino	49	49	57	45
Raça-cor^c				
Branca	23	32	17	28
Não branca	49	68	43	72

Critério de confirmação				
Laboratorial	84	84	90	71
Clínico-epidemiológico	16	16	37	29
Macrorregiões de saúde				
Metropolitana	85	85	110	87
Agreste	14	14	12	10
Sertão	0	0	4	3
Vale do São Francisco e Araripe	1	1	0	0
Porte populacional				
500.000 hab. e mais	95	95	109	85,8
100.000 -I 500.000 hab	5	5	13	10,2
50.000 -I 100.000 hab	0	0	5	3,9
20.000 -I 50.000 hab	0	0	0	0,0
Menos de 20.000 hab	0	0	0	0,0

^aÓbitos por dengue = 100;

^b Óbitos por chikungunya = 127

^cRaça-cor – total de preenchimento dengue = 72; total de preenchimento chikungunya = 60

Análise da dengue

Indivíduos com 60 anos ou mais de idade apresentaram aproximadamente 9 vezes mais chances de morrer por dengue (OR 8,97; 95%CI, 4.00–20.10) quando comparado com o grupo de referência (10 a 19 anos). O risco de óbito também foi significativamente elevado na faixa etária de 50 a 59 anos de idade (OR, 4.30; 95%CI, 1.80–10.30). O risco de óbito por dengue foi significativamente alto no sexo masculino do que no sexo feminino (OR, 1.57; 95%CI, 1.06–2.32). A maioria dos sobreviventes da dengue tinha entre 20 e 29 anos de idade (19%), com predomínio do sexo feminino (60%). (Tabela 2).

Os sinais e sintomas em que houve diferenças significativamente na frequência entre os óbitos e sobreviventes foram cefaleia, vômito, diabetes, doenças hematológicas, doença renal crônica e hipertensão arterial (Tabela 3).

Na análise multivariada, os fatores de risco independentes para os óbitos da dengue foram cefaleia (OR 3.60, 95%CI, 2.31–5.62), faixa etária de 50 a 59 anos de idade (OR, 2.53; 95%CI, 1.28–4.98) e 60 anos ou mais de idade (OR, 5.69; 95%CI, 3.51–9.22) (Tabela 4).

Análise da chikungunya

Indivíduos com 60 anos ou mais de idade apresentaram aproximadamente 80 vezes mais chances de morrer por chikungunya (OR, 78.72; 95%CI, 10.93–566.90) quando comparado com o grupo de referência (20 a 29 anos). Comparado com o

grupo de referência, o risco de óbito por chikungunya foi significativamente mais elevado em indivíduos com 0 a 9 anos de idade (OR, 30.85; 95%CI, 4.12–231.22), 40 a 49 anos de idade (OR, 13.83; 95%CI, 1.80–106.41), e 50 a 59 anos de idade (OR, 27.63; 95%CI, 3.70–206.48). O risco de óbito por chikungunya foi significativamente mais elevado em indivíduos do sexo masculino do que no sexo feminino (OR, 2.13; 95%CI, 1.50–3.03). Os sobreviventes de chikungunya tinham mais probabilidade de terem entre 20 e 39 anos (34%) e serem do sexo feminino (63%) (Tabela 2).

Os sinais e sintomas que foram significativamente associados ao óbito foram cefaleia, vômito, náuseas, dor nas costas, artrite, artralgia intensa, diabetes, hepatopatias, doença renal crônica, hipertensão arterial e doença ácido-péptica (Tabela 3).

Os fatores de risco independentes para os óbitos da chikungunya foram cefaleia (OR, 2,03; 95%CI, 1.35–3.07), náusea (OR, 4,55; 95%CI, 2.18–9.47), dor nas costas (OR, 2,14; 95%CI, 1.13–4.04), artralgia intensa (OR, 2,73; 95%CI, 1.83–4.07), idades entre 0 e 9 anos (OR, 5.34; 95%CI, 2.22–12.82), 40 e 49 anos (OR, 3.85; 95%CI, 1.47–10.08), 50 e 59 anos (OR, 9.70; 95%CI, 4.19–22.50), e 60 anos ou mais (OR, 23.54; 95%CI, 11.11–49.86); e sexo masculino (OR, 2.44; 95%CI, 1.68–3.55) conforme Tabela 4.

Tabela 2–Associação entre faixa etária, sexo e óbitos por dengue e chikungunya

Variável	Óbitos N ^a (%)	Sobreviventes N ^b (%)	OR ^c	95%CI ^d
Dengue				
Faixa etária				
0 a 9	8 (8)	18.367 (15)	1,23	0,44–3,38
10 a 19	7 (7)	19.714 (16)	1.00 (ref)	-
20 a 29	11 (11)	23.106 (19)	1,34	0.52–3.46
30 a 39	7 (7)	21.473 (17)	0,92	0.32–2.62
40 a 49	11 (11)	16.599 (13)	1,87	0.72–4.81
50 a 59	18 (18)	11.782 (10)	4,30	1.80–10.30
60 +	38 (38)	11.929 (10)	8,97	4.00–20.10
Sexo^e				
Masculino	51 (51)	48.951 (40)	1,57	1.06–2.32
Feminino	49 (49)	73.881 (60)	1.00 (ref)	-
Chikungunya				
Faixa etária				
0 a 9	18 (14)	3.644 (10)	30,85	4.12–231
10 a 19	3 (2)	4.409 (12)	4,25	0.44–40.87

20 a 29	1 (1)	6.246 (17)	1.00 (ref)	-
30 a 39	4 (3)	6.191 (17)	4,03	0.45–33.12
40 a 49	12 (9)	5.419 (15)	13,83	1.80–106
50 a 59	19 (15)	4.295 (12)	27,63	3.70–206
60 +	70 (55)	5.554 (16)	78,72	10.93–567
Sexo^f				
Masculino	70 (55)	13.044 (36)	2,13	1.50–3.03
Feminino	57 (45)	22.699 (63)	1.00 (ref)	-

Pearson's chi-square test. ^a Óbitos por dengue = 100; Óbitos por chikungunya = 127; ^b Sobreviventes por dengue = 122,970; Sobreviventes por chikungunya = 35,758; ^c OR = odds ratio; ^d 95%CI = 95% intervalo de confiança; ^e dados faltantes: 138 sobreviventes; ^f dados faltantes: 15 sobreviventes.

Tabela 3 – Sinais, sintomas e doenças pré-existentes de pacientes com dengue e chikungunya de acordo com seu estado de sobrevida

Variável	Óbitos N ^a (%)	Sobreviventes N ^b (%)	p
Dengue			
Febre	72 (86)	38.918 (89)	0,321
Mialgia	48 (57)	29.002 (66)	0,073
Cefaléia	36 (43)	30.851 (71)	<0,001
Exantema	19 (23)	15.109 (35)	0,021
Vômito	37 (44)	10.344 (24)	<0,001
Náusea	18 (21)	13.216 (30)	0,078
Dor nas costas	9 (11)	5.227 (12)	0,724
Conjuntivite	1 (1)	1.395 (3)	0,297
Artrite	9 (11)	3.021 (7)	0,171
Artralgia intensa	29 (35)	13.647 (31)	0,517
Petéquias	6 (7)	3.307 (8)	0,882
Leucopenia	2 (2)	1.172 (3)	0,864
Prova do laço positiva	2 (2)	718 (2)	0,596
Dor retro orbital	8 (10)	5.475 (13)	0,405
Diabetes	8 (10)	239 (1)	<0,001
Doenças hematológicas	2 (2)	124 (0)	<0,001
Hepatopatias	1 (1)	113 (0)	0,094
Doença renal crônica	2 (2)	75 (0)	<0,001
Hipertensão arterial	8 (10)	543 (1)	<0,001
Doença ácido-péptica	0 (0)	146 (0)	0,596
Chikungunya			
Febre	103 (87)	14.636 (90)	0,381
Mialgia	69 (58)	9.525 (58)	0,988
Cefaléia	45 (38)	9.761 (60)	<0,001
Exantema	47 (40)	5.887 (36)	0,400
Vômito	34 (29)	3.217 (20)	0,014
Náusea	10 (8)	3.626 (22)	<0,001
Dor nas costas	14 (12)	3.277 (20)	0,026
Conjuntivite	4 (3)	818 (5)	0,420
Artrite	29 (25)	2.471 (15)	0,005
Artralgia intensa	73 (62)	12.242 (75)	<0,001
Petéquias	5 (4)	673 (4)	0,952
Leucopenia	3 (3)	303 (2)	0,584
Prova do laço positiva	1 (1)	98 (1)	0,730
Dor retro orbital	6 (5)	1.162 (7)	0,390

Diabetes	13 (11)	198 (1)	<0,001
Doenças hematológicas	0 (0)	37 (0)	0,604
Hepatopatias	4 (3)	74 (0)	<0,001
Doença renal crônica	7 (6)	40 (0)	<0,001
Hipertensão arterial	27 (23)	418 (3)	<0,001
Doença ácido-péptica	2 (2)	56 (0)	0,014

^aÓbitos por dengue = 84; Óbitos por chikungunya = 118
^bSobreviventes - N dengue = 43.683; N chikungunya = 16.308

Table 4– Fatores associados a óbitos em pacientes com infecção pelo vírus da dengue e chikungunya

Variáveis	OR ^a	95%IC ^b	p ^c
Dengue^d			
Sinais, sintomas e doenças pré-existentes			
Dor de cabeça	3,60	2,31-5,62	<0,001
Faixa etária			
50 to 59	2,53	1,28-4,98	0,007
60+	5,69	3,51-9,22	<0,001
Chikungunya^e			
Sinais, sintomas e doenças pré-existentes			
Dor de cabeça	2,03	1,35-3,07	<0,001
Nausea	4,55	2,18-9,47	<0,001
Dor nas costas	2,14	1,13-4,04	0,020
Artralgia intensa	2,73	1,83-4,07	<0,001
Faixa etária			
0 to 9	5,34	2,22-12,82	<0,001
40 to 49	3,85	1,47-10,08	0,006
50 to 59	9,70	4,19-22,50	<0,001
60+	23,54	11,11-49,86	<0,001
Sexo			
Masculino	2,44	1,68-3,55	<0,001

Multivariate logistic regression

^aOR = odds ratio;

^bIC 95% = confidence interval 95%;

^cp= Significant p<0.05.

^dDeaths from dengue = 84; Survivors - N dengue = 43.683

^eDeaths from chikungunya = 118; Survivors - N chikungunya = 16.308

* Adjusted by the “age group” and “sex” variables.

Análise de sobrevida

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier indicou que o tempo até o óbito foi menor entre os indivíduos que morreram de dengue do que naqueles que morreram de chikungunya, e que o risco de óbito dentro de 10 dias após o início foi significativamente maior naqueles que morreram de dengue (log-rank: p<0,001)

(Figura 1). O hazard ratio revelou que o óbito por dengue ocorreu 2,1 vezes mais rapidamente comparado ao óbito por chikungunya (HR, 2.1; 95%CI, 1.57–2.72).

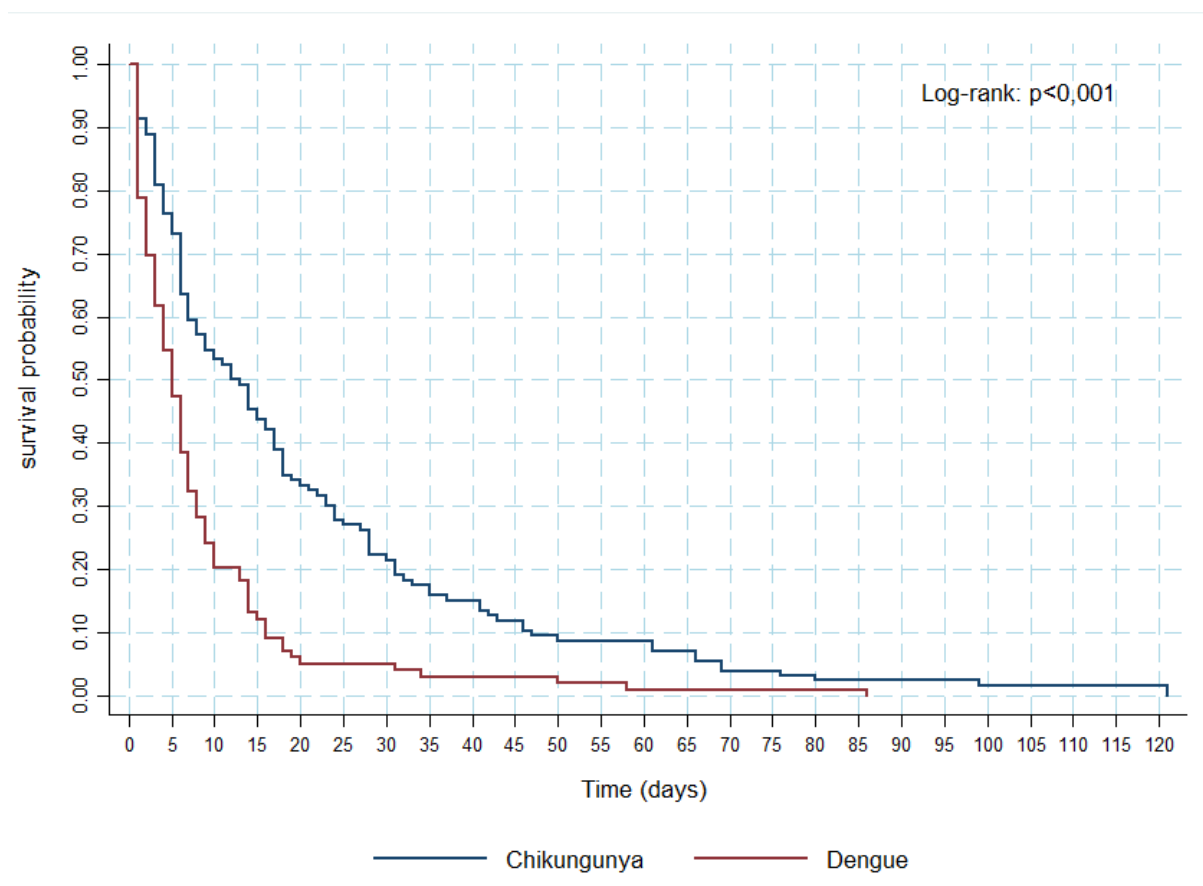


Figura 1: Tempo até o óbito entre pacientes que morreram de dengue e chikungunya.

Discussão

O presente estudo incluiu elevado número de pacientes com arboviroses. A taxa de mortalidade foi menor que 1% para ambas as arboviroses, dengue (0.08%) e chikungunya (0.35%). Este resultado é consistente com um estudo recente conduzido no estado do Ceará, Nordeste do Brasil, que reportou uma taxa de mortalidade pelo CHIKV de 0,21%⁴. Nossos dados mostraram a taxa de mortalidade por chikungunya foi aproximadamente 4 vezes maior que o da dengue.

Na infecção por CHIKV, a mortalidade aumentou progressivamente a partir dos 40 anos de idade, sendo também elevada em crianças de 0 a 9 anos. Na infecção por DENV, a mortalidade aumentou a partir dos 50 anos. De acordo com a literatura, o maior risco de óbito na infecção pelo CHIKV ocorreu entre as pessoas com mais de 60 anos^{2,4,19-23}. No entanto, nossos resultados destacam um alto risco

de óbito por CHIKV entre crianças e que a mortalidade parece aumentar progressivamente a cada década após os 40 anos, com pico após 60 anos. Também descobrimos que o risco de mortalidade associado com dengue foi maior após os 50 anos de idade.

A cefaleia foi um fator prognóstico independente associado ao óbito por dengue. Em contraste, os fatores prognósticos independentes associados ao óbito por chikungunya incluíram cefaleia, náusea, dor nas costas e artralgia intensa. Esses dados sugerem que os pacientes com chikungunya que apresentam cefaleia, náusea, dor nas costas e artralgia intensa devem receber maior atenção, pois são mais propensos a um desfecho fatal. O risco de óbito por dengue também foi maior em homens do que em mulheres. Um estudo retrospectivo realizado no norte da Índia mostrou que dispneia, leucocitose e lesão renal aguda foram significativamente associadas à mortalidade por dengue²⁴. Embora não tenhamos analisado todos esses fatores devido às limitações das informações coletadas, é importante observar que essas associações podem ser influenciadas por outros fatores, bem como pela imunidade do hospedeiro²⁵. Em nosso estudo, o único sintoma que foi associado independentemente com óbito na dengue foi a cefaleia.

Neste estudo, cefaleia, náusea, dor nas costas e artralgia intensa foram associados a óbitos por dengue e chikungunya. Isso, pode ser porque as pessoas com esses sintomas são mais propensas a procurar assistência médica. A maioria dos pacientes com infecção por CHIKV são sintomático²⁶ e é importante prestar cuidados de saúde e tratamento sem demora para otimizar os resultados dos pacientes e reduzir o risco de óbito.

Entre indivíduos com infecções fatais, o tempo até o óbito foi menor naqueles com dengue do que naqueles com chikungunya, embora a taxa de letalidade por chikungunya tenha sido maior que a da dengue. Esses achados desafiam a visão convencional de que o maior comprometimento da chikungunya ocorre na fase crônica, com manifestações de artrite que podem persistir por meses ou anos²⁷. Embora reumatismo inflamatório crônico ocorra em aproximadamente 25% dos casos de chikungunya e 14% de artrite crônica ocorra em 14% dos casos de chikungunya²⁸, nossos achados destacam a necessidade urgente de revisar protocolos clínicos para detecção precoce e manejo de casos potencialmente graves para prevenir a progressão da doença para o óbito.

As principais limitações deste estudo estão relacionadas ao seu desenho. Nós utilizamos dados secundários dos registros oficiais de notificação. No entanto, algumas informações potencialmente relevantes não estavam disponíveis. Informações sobre infecções anteriores com outros sorotipos de DENV não estavam disponíveis. Assim, não pudemos analisar esta variável, embora possa ter contribuído para a mortalidade. Além disso, os serviços de vigilância no Brasil são lentos para identificar mortes; consequentemente, dados sobre mortes por CHIKV no Brasil podem ter sido subestimados²⁹.

Conclusões

Idade avançada e sexo masculino foram associados a maior mortalidade por dengue e chikungunya. Análise de regressão multivariada, ajustada para idade e sexo, mostrou que a cefaleia foi um fator prognóstico independente associado ao óbito por dengue. Entretanto, cefaleia, náusea, dor nas costas e artralgia intensa foram sinais de gravidade independentes associados ao óbito por chikungunya. Outros fatores independentes associados ao óbito por dengue foram 50 anos ou mais de idade, e por óbitos por chikungunya foram idades de 0 a 9 anos ou 40 anos ou mais, e sexo masculino. Por isso, esses dados podem ser usados para caracterizar óbitos causados por DENV e infecção por CHIKV. Embora a taxa de letalidade tenha sido menor em pacientes com dengue do que naqueles com chikungunya, o tempo desde o início até o óbito foi mais curto entre os que morreram por dengue do que por chikungunya. Ao nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a relatar este achado. Ao identificar os fatores associados ao óbito, esses achados podem contribuir para a classificação das características das infecções causadas por esses arbovírus e no desenvolvimento de novas estratégias para prevenção e controle dos óbitos por arbovírus.

REFERÊNCIAS

1. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. Rev Saude Publica. 2017;51(30):1-6.

2. Freitas ARR, Cavalcanti L, Von Zuben AP, Donalisio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr.* 2017;PMC5731794. Available from: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884>.
3. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue/Descrição da Doença. [cited 2021 Dec 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>.
4. Silva Junior GBD, Pinto JR, Mota RMS, Pires Neto RDJ, Daher EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(4):221-26.
5. Cavalcanti LPG, D'angelo SM, Lemos DRQ, Barreto FKA, Siqueira AM, Miyajima F. Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(1):63-65.
6. Patel DM, Patel MV, Sharma KH, Patel GR, Patel MB, Shah VV. Post Chikungunya Chronic Arthritis: Systemic Inflammatory Status Triggering Acute Coronary Syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(3):229-33.
7. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Volume 49 N° 2 - 2018. ISSN 2358-9450. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>.
8. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. [cited 2020 Feb 07]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a1b6bd62980440cf9bbdf7d271769a7e.pdf.
9. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Volume 46, N° 44 - 2015. ISSN 2358-9450. [cited 2020 Jan 15]. Available online: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>.

10. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco – SES/PE. Boletim Arboviroses. Casos e óbitos de dengue, chikungunya e zika. Monitoramento dos índices de infestação. Período de referência: SE 17, 2020. [cited 2020 Set 20]. Available online: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_09b6dfc307e240c6b3d7dc358aa86028.pdf.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pernambuco. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. [cited 2021 Aug 03]. Available online: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>.
12. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Promoção, Monitoramento e Avaliação da Vigilância em Saúde. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [cited 2019 Nov 11]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a37ccb5238d342a08a2058d48086225c.pdf.
13. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de investigação de óbitos por Arbovírus urbanos no Brasil – dengue, Chikungunya e zika. Brasília, 13 de junho de 2016. [cited 2019 Set 19]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_5fd9b079add34e76ae67b577ae9e2ec2.pdf.
14. Ferreira JC, Patino CM. O que é análise de sobrevida e quando devo utilizá-la? J Bras Pneumol. 2016;42(1):77-77.
15. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. Cad. Saúde Pública. 2002;18(3):579-94.
16. Streiner DL. Stayin' alive: an introduction to survival analysis. Can J Psychiatry. 1995;40(8):439-44. PMID:8681267.
17. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. J Vasc Bras. 2017;16(2):88-91.
18. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. BMJ. 1998;317(7156):468-9.
19. Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC, Sampaio VS, Passos RA, Costa CF, et al. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. PLoS One. 2016;11(8):1-10.
20. Getahun A, Batikawai A, Nand D, Khan S, Sahukhan A, Faktaufon D. Dengue in Fiji: epidemiology of the 2014 DENV-3 outbreak. Western Pac Surveill Response J. 2019;10(2):31-38.

21. Huang CC, Hsu CC, Guo HR, Su SB, Lin HJ. Dengue fever mortality score: A novel decision rule to predict death from dengue fever. *J Infect.* 2017;75(6):532-40.
22. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):232.
23. Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Amancio RT, Brasil PEAA. Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e04312019.
24. Baitha U, Halkur Shankar S, Kodan P, Singla P, Ahuja J, Agarwal S, et al. Leucocytosis and early organ involvement as risk factors of mortality in adults with dengue fever. *Drug Discov Ther.* 2021;14(6):313-18.
25. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;(2):16055.
26. Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(5):585–9.
27. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(12):1849-58.
28. Lima ECB, Montarroyos UR, Magalhães JJF, Dimech GS, Lacerda HR. Survival analysis in non-congenital neuro-logical disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop.* 2020;62:e69.
29. Cavalcanti GLP, Freitas ARR, Brasil P, Cunha RVD. Vigilância das mortes por arbovírus no Brasil: da dengue à chikungunya. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;(8):583-85.

7.2 ARTIGO 2 - ANÁLISE ESPACIAL DAS INFECÇÕES DE DENGUE E CHIKUNGUNYA CO-CIRCULANTES DURANTE EPIDEMIA EM UMA REGIÃO DO NORDESTE DO BRASIL

(Publicado na Spatial and Spatio-temporal Epidemiology, 2023, 100589, ISSN 1877-5845. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2023.100589>)

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever, por meio de análise espacial, os casos de dengue e chikungunya, incluindo óbitos, durante a primeira epidemia após a circulação do vírus chikungunya no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Estudo ecológico em Pernambuco e na capital do estado, Recife, de 2015 a 2018. As razões de chances foram estimadas e a significância estatística foi considerada $p \leq 0,05$. Para a análise espacial, o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff foi adotado para identificar agrupamentos espaciais e fornecer o risco relativo. Para avaliar a significância em um nível de $p < 0,01$ do modelo, o número de repetições de Monte Carlo foi de 999 vezes. Para realizar as estatísticas de varredura foi utilizado o modelo de probabilidade de Poisson, com uma janela de varredura circular; precisão temporal anual e análise retrospectiva. Um total de 227 mortes e 158.728 sobreviventes de arboviroses foi relatado durante o período do estudo, com 100 mortes por dengue e 127 por CHIKV. A proporção de óbitos por dengue foi de 0,08% e por chikungunya foi de 0,35%. A proporção de todos os infectados (mortos mais sobreviventes) com dengue foi de 77,42% e com chikungunya foi de 22,58%. Crianças de 0 a 9 anos tiveram cerca de 3 vezes mais chances de morrer do que o grupo de referência (OR 2.4; IC95% 1.16-5.00). A partir dos 40 anos, as chances de óbito aumentaram significativamente: 40-49 (OR 2.52; IC95% 1.19-5.29), 50-59 (OR 5.55; IC95% 2.76-11.17) e 60 ou mais (OR 14.90; IC95% 7.79-28.49). Os homens tiveram aproximadamente duas vezes mais chances de morrer do que as mulheres (OR 1.77; IC95% 1.36-2.30). As pessoas de pele branca tiveram menos chances de morrer em comparação com as não brancas (OR 0.60; IC95% 0.41-0.87). A análise espaço-temporal da prevalência no estado de Pernambuco revelou a presença de quatro clusters nos anos de 2015 e 2016, destacando-se a Macrorregião Metropolitana com risco relativo=4 e as macrorregiões Agreste e Sertão com risco relativo= 3.3. A distribuição espacial da taxa de mortalidade no município de Recife suavizada pelo estimador bayesiano

empírico local permitiu identificar um padrão especial nas regiões sudoeste e nordeste do município. A análise espaço-temporal da taxa de mortalidade revelou a presença de dois clusters no ano de 2015. No cluster primário, nota-se que o referido agregado apresentou um risco relativo=7.2, e o cluster secundário apresentou um risco relativo=6.0. A análise espaço-temporal com o método estatístico espaço-temporal de Kulldorff mostrou-se viável na identificação de áreas de risco para ocorrência de arboviroses, podendo ser incluída nas rotinas de vigilância de forma a otimizar as estratégias de prevenção em futuras epidemias.

Palavras-chave: Dengue. Febre Chikungunya. Epidemiologia. Epidemia. Análise espacial. Distribuição de Poisson.

1. INTRODUÇÃO

Dengue e chikungunya constituem sérios problemas de saúde pública em todo o mundo, principalmente devido ao potencial de causar extensas epidemias¹. Nas últimas décadas, houve um grande aumento na incidência de dengue, com cerca de metade da população mundial em risco de contrair a doença². Chikungunya já havia ocorrido principalmente na África, Ásia e no subcontinente indiano. No entanto, após um grande surto em 2015 que atingiu vários países da região das Américas, surtos esporádicos foram observados em outros lugares³.

Dengue é uma das principais causas de morte em todos os países da América Latina², e a mortalidade pela infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) em períodos epidêmicos tem aumentado significativamente⁴. No Brasil, a chikungunya ocorre atualmente em todos os estados da federação, com concentração de casos e óbitos nos estados da região Nordeste⁵. Em 2015, um ano após a entrada do CHIKV no Brasil, Pernambuco foi um dos estados que registrou o maior número de casos de arboviroses confirmados laboratorialmente⁶.

O impacto das arboviroses nas taxas de morbimortalidade tem se intensificado a ponto de epidemias generalizadas pressuporem um grande número de indivíduos acometidos, trazendo implicações para os serviços de saúde, principalmente quando se deparam com a falta de tratamento, vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle¹.

Para subsidiar políticas de prevenção de doenças e agravos à saúde pública, a análise espacial tem sido incluída como importante ferramenta para possibilitar a

visualização de padrões espaciais de um fenômeno por meio da construção de mapas, mesmo com dados esparsos⁷, e do mapeamento de fatores de risco em nível populacional^{8,9}. Identificar e priorizar áreas com números significativos de casos de arboviroses usando o método de estatísticas espaço-temporais de Kulldorff permite reorientar as ações de vigilância e controle vetorial mais eficaz.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever, com base na análise espacial, os casos de arboviroses (dengue e chikungunya), incluindo óbitos, durante a primeira epidemia após a circulação do CHIKV no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

2. METÓDO

2.1. Tipo de estudo e área

Foi realizado um estudo ecológico no estado de Pernambuco e no município de Recife no período de 2015 a 2018. O estado de Pernambuco está localizado na Região Nordeste do Brasil, com extensão territorial de 98.146.315 km², contendo 184 municípios, mais o distrito estadual da ilha de Fernando de Noronha. Em 2021, havia uma população estimada de 9.674.793 habitantes, com densidade populacional de 89,62 hab/km² ^{10,11}. São 12 Regiões de Saúde distribuídas por 4 macrorregiões no estado. As regiões são geograficamente constituídas por municípios limítrofes com identidades culturais, econômicas e sociais semelhantes, compartilhando redes de comunicação e transporte¹¹.

O município do Recife, capital do estado de Pernambuco, é dividido em 94 bairros, agrupados em 6 regiões político-administrativas (RPAs)¹². Em 2021, o município tinha população estimada de 1.661.017 habitantes, distribuídos em um território de 218.843 km² e densidade populacional de 7.039,64 hab/km² ¹³.

2.2. População de estudo e fonte de dados

A população do estudo constituiu-se de todos os indivíduos infectados confirmados, que foram ou não a óbito, residentes no estado de Pernambuco, cadastrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde – na Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, de 2015 a 2018.

Inicialmente, foi realizada busca de óbitos por dengue e chikungunya no SINAN e SIM. Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos no estudo. Optou-se, então, por trabalhar com os óbitos obtidos no SINAN devido à superestimação dos óbitos no SIM, pois a confirmação ou descarte dos óbitos depende de uma investigação domiciliar e hospitalar abrangente e de informações complementares quanto aos aspectos clínicos epidemiológicos do paciente. Para esta investigação, foram utilizados instrumentos padronizados: o Relatório de Investigação de Óbito por Arbovírus – Prontuário (Hospital) e o Relatório de Investigação de Óbito por Arbovírus – Entrevista (Domicílio), ambos utilizados pela Gerência de Vigilância de Arbovírus da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde do Estado de Secretaria de Saúde de Pernambuco. Todos esses dados subsidiaram a discussão dos casos na Comissão Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses, para confirmação ou descarte no SINAN. Foi realizada a limpeza dos dados, sendo excluídos os duplicados e os casos com registros incompletos.

Os critérios de inclusão dos óbitos foram todos confirmados com positividade em amostras de vísceras para DENV ou CHIKV por RT-PCR e/ou imunohistoquímica para busca de antígenos, ou com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA, ou exame de sangue positivo para DENV ou CHIKV por RT-PCR, e por critério clínico epidemiológico. Os critérios de inclusão dos sobreviventes foram detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA ou detecção de vírus através de RT-PCR, ou por critério clínico epidemiológico com desfecho favorável (sobreviventes). Os critérios de exclusão foram os registros com incompletude das informações constantes nas fichas de investigação domiciliar e hospitalar bem como no SINAN.

Foi considerado óbito por dengue aquele que atendeu aos critérios para definição de caso confirmado e óbito por dengue¹⁴, e que foi discutido na Comissão Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses. Foi considerado óbito por chikungunya aquele que atendeu aos critérios para definição de caso confirmado e óbito por chikungunya¹⁴, e que foi discutido na Comissão Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses.

Pode-se considerar que um maior número de serviços de saúde de referência e maior facilidade de acesso a esses serviços em áreas de grande população podem predispor uma menor subnotificação de casos.

2.3. Análise de dados e técnica de varredura espaço-temporal

Foram descritas as características dos indivíduos infectados: faixa etária, sexo, raça/cor, critérios para confirmação do diagnóstico, macrorregiões de saúde e porte populacional dos municípios. Essas características foram investigadas por serem consideradas nos critérios de diagnóstico diferencial entre dengue e chikungunya descritos no Protocolo do Ministério da Saúde para Investigação de Óbitos por Arboviroses Urbanas no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika. São também as características cruciais para a diferenciação e os fatores associados entre as duas arboviroses, segundo o Ministério da Saúde do Brasil e a literatura^{14,15}.

A inclusão das variáveis macrorregiões de saúde e porte populacional ocorreu devido à distribuição dos serviços de saúde em Pernambuco e Recife, que diferem quanto ao número de serviços oferecidos à população (sendo que a quantidade e qualidade dos serviços é maior em locais com maiores populações), nível de atenção (primária, secundária ou terciária) e acessibilidade da população a esses serviços. Todos esses fatores influenciam diretamente no diagnóstico, tratamento e notificação de problemas de saúde no Brasil.

Outro motivo para considerar essas variáveis foi a completude dos registros. Só foram investigados os casos que haviam sido discutidos na Comissão Estadual de Discussão de Óbitos por Dengue e outras Arboviroses, para confirmar ou descartar infecção e óbitos no SINAN. Outros determinantes também podem ser relevantes, porém foi necessário excluir características com informações incompletas contidas nas fichas de investigação domiciliar e hospitalar e no SINAN, o que impossibilitaria análises mais robustas.

Para verificar possíveis associações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado para tendência. As razões de chances (odds ratios, OR) foram estimadas e a significância estatística foi considerada como $p \leq 0,05$. A regressão logística foi utilizada para investigar fatores associados de forma independente. Todos os fatores que apresentaram significância estatística, $p \leq 0,05$, na análise univariada foram incluídos na análise de regressão logística. As análises estatísticas foram realizadas usando Epi Info™ para Windows 7.2.

Para a análise espaço-temporal, foram utilizados como unidades de análise para a prevalência de arboviroses os bairros residenciais dos municípios

pernambucanos de todos os indivíduos infectados, e para os óbitos foram adotados os bairros residenciais do município de Recife, onde a maioria dos óbitos ocorridos eram residentes deste município (77,5%). O objetivo foi identificar a existência de agrupamentos com significância estatística, que sinalizassem a necessidade de priorizar as ações de controle das arboviroses.

As taxas brutas de prevalência e mortalidade foram calculadas e apresentadas. Posteriormente, considerando que populações pequenas e/ou subnotificadas podem causar variabilidade nas taxas brutas, foi utilizada a suavização Bayesiana empírica local, que permitiu suavizar as estimativas dos coeficientes calculados para áreas geográficas pequenas (ou subnotificadas), eliminando assim flutuações aleatórias não associadas ao risco¹⁶. Taxas brutas e suavizadas foram apresentadas usando mapas coropléticos.

Partindo do pressuposto de que municípios com maiores prevalências e bairros com maiores taxas de mortalidade formariam conglomerados espaço-temporais, optou-se por analisar os dados por meio da técnica de varredura espaço-temporal. Para isso, foi utilizado o programa SaTScan v 9.4.4. O método Kulldorff Scan reconhece o agrupamento espacial que mais provavelmente viola a hipótese nula de não agrupamento e identifica os agrupamentos primário e secundário^{17,18}.

Adaptamos a metodologia utilizada por Hohl et al¹⁹. Este método encontra os clusters mais prováveis de vários clusters candidatos cilíndricos. Os cilindros são determinados por uma base circular (a janela de varredura espacial) centrada em um local candidato (aqui o centróide do município para prevalência e o centróide dos bairros para mortalidade) e que tem um raio r . A altura do cilindro é determinada pela janela de varredura temporal t . Portanto, cada centróide é o centro de um número de clusters candidatos de diferentes raios e alturas. Restringimos as janelas de varredura espacial e temporal para incluir 25% ou menos da população em risco e 50% ou menos do período de estudo, respectivamente.

Foi calculado o número de casos esperados e observados para cada cilindro e realizado um teste de máxima verossimilhança com a hipótese nula H_0 : "Não há diferença no risco de arboviroses entre o interior e o exterior do cilindro", e a hipótese alternativa H_A : "Há um maior risco de arbovírus dentro do cilindro". Calculamos o número de casos esperados μ usando a Equação (1):

$$\mu = p * \frac{C}{P} \quad (1)$$

com a população dentro do cilindro p , o número total de casos (ou mortes) C e a população total P . Grupos de risco elevado de doença são identificados usando o teste de razão de verossimilhança (LR) na Equação (2):

$$\frac{L(Z)}{L_0} = \frac{\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right)^{n_z} \left(\frac{N-n_z}{N-\mu(Z)}\right)^{N-n_z}}{\left(\frac{N}{\mu(T)}\right)^N} \quad (2)$$

com função de verossimilhança $L(Z)$ para o cilindro candidato Z , função de verossimilhança L_0 para H_0 ; o número de caixas dentro do cilindro n_z ; o número esperado de caixas $\mu(Z)$ no cilindro Z ; o número de casos observados para toda a área de estudo durante todo o período de estudo N ; e o número total de casos esperados na área de estudo em todos os períodos de tempo $\mu(T)$. O risco elevado é indicado por uma razão de verossimilhança maior que 1, que é o caso se:

$$\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right) > \left(\frac{N - n_z}{N - \mu(Z)}\right)$$

O cilindro com a maior razão de verossimilhança é o cluster mais provável. O LR é uma medida de como o risco dentro de um cilindro difere do risco externo e, normalmente, sua transformação logarítmica é relatada como a razão de verossimilhança logarítmica (LLR). Para obter significância estatística, 999 simulações de Monte Carlo foram computadas e os clusters foram relatados com nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). Assim, 999 razões de verossimilhança foram calculadas para cada cilindro, onde cada cilindro era um cluster potencial.

Para ilustrar a distribuição de risco dentro de clusters, apresentamos mapas coropléticos que contêm risco relativo (RR), que é o risco dentro de um município ou bairro dividido pelo risco externo. Portanto, calculamos a Equação (3) para cada município ou bairro dentro do cluster:

$$RR_{cty} = \frac{\frac{c}{e}}{(C-c)/(C-e)} \quad (3)$$

com o número total de casos (ou óbitos) c para um determinado município, o número de casos esperados em um município ou bairro e , e C o número de casos observados ou óbitos em Pernambuco ou Recife e é calculado de forma análoga a μ na Equação (1), mas usando a população dentro do município ou bairro em vez da população dentro de um cilindro. Da mesma forma, calculamos o risco relativo geral para os clusters relatados.

2.4. Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, conforme Resolução 466/2012, sob o número CAAE: 26904719.6.0000.5208.

3. RESULTADOS

3.1. Prevalência de arboviroses e análise espacial

Um total de 158.728 sobreviventes e 227 mortes por arbovírus foi relatado durante o período do estudo, com 100 mortes por dengue e 127 por CHIKV. A proporção de óbitos por dengue foi de 0,08%, e por chikungunya, 0,35%. O total de casos confirmados de dengue que sobreviveram foi de 122.970 e de CHIKV foi de 35.758. A proporção de todos os infectados confirmados (mortos mais sobreviventes) de dengue foi de 77,42% e de chikungunya foi de 22,58%.

A prevalência de todos os infectados, óbitos mais sobreviventes, foi maior nos indivíduos de 20 a 29 anos de idade (18,47%), seguido de 30 a 39 anos (17,41%) e de 10 a 19 anos (15,18%). No entanto, os óbitos se concentraram naqueles com 60 anos ou mais. Crianças de 0 a 9 anos de idade tiveram aproximadamente 3 vezes mais chances de morrer do que o grupo de referência (OR 2,84; IC95% 1,16-5,00). A partir dos 40 anos, as chances de óbito aumentaram significativamente: 40-49 (OR 2,52; IC95% 1,19-5,29), 50-59 (OR 5,55; IC95% 2,76-11,17) e 60 ou mais (OR 14,90; IC95% 7,79-28,49) (Tabela 1).

A maioria dos indivíduos infectados era do sexo feminino (60,88%) e raça-cor não branca (79,27). No entanto, a maioria das mortes ocorreu em homens, com aproximadamente duas vezes mais do que mulheres (OR 1,77; IC95% 1,36-2,30). As pessoas de raça-cor branca tiveram menos chances de morrer em comparação com as não brancas (OR 0,60; IC95% 0,41-0,87). A maioria dos indivíduos infectados foi confirmada com diagnóstico laboratorial (Tabela 1).

Mais de 80% dos óbitos de dengue e CHIKV foram de residentes da I regional de saúde do estado de Pernambuco com maioria de municípios de 500.000 habitantes ou mais, municípios de grande porte populacional. A população residente da macrorregião de saúde metropolitana apresentou cerca de 10 vezes mais chances de morrer por arbovirose quando comparada ao grupo de referência, (OR 9,99; IC95% 1,39-71,28). Residentes do conjunto dos municípios com 500.000 habitantes ou mais apresentou cerca de 4 vezes mais chances de morrer que o grupo de referência (OR 3,84; IC95% 1,58-9,32) (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos indivíduos infectados por arbovírus, Pernambuco, Brasil, 2015-2018

Variável	Arboviroses (Dengue and Chikungunya)		OR ^c	p	CI95%
	Óbitos N ^a (%)	Sobreviventes N ^b (%)			
Faixa etária					
0 to 9	26 (11.45)	22011 (13.87)	2.84	<0.001	1.16-5.00
10 to 19	10 (4.41)	24123 (15.20)	1	-	-
20 to 29	12 (5.29)	29352 (18.49)	0.98	0.892	0.42-2.28
30 to 39	11 (4.85)	27664 (17.43)	0.96	0.753	0.40-2.25
40 to 49	23 (10.13)	22018 (13.87)	2.52	0.009	1.19-5.29
50 to 59	37 (16.30)	16077 (10.13)	5.55	<0.001	2.76-11.17
60 +	108 (47.58)	17483 (11.01)	14.90	<0.001	7.79-28.49
Sexo^d					
Masculino	121 (53.30)	61995 (39.10)	1.77	<0.001	1.36-2.30
Feminino	106 (46.70)	96580 (60.90)	1	-	-
Raça-cor^e					
Branca	40 (30.30)	16003 (20.71)	1	-	-
Não branca	92 (69.70)	61273 (79.29)	0.60	0.006	0.41-0.87
Critério de confirmação					
Laboratorial	174 (76.65)	20188 (13.00)	21.97	<0.001	16.15-29.89
Clínico-epidemiológico	53 (23.35)	135118 (87.00)	1	-	-
Macro região de saúde*					
Metropolitana	195 (86.28)	101958 (64.23)	9.99	<0.001	1.39-71.28
Agreste	26 (11.50)	40039 (25.22)	3.39	0.13	0.46-24.99
Sertão	4 (1.77)	11509 (7.25)	1.81	0.95	0.20-16.24

Vale do São Francisco e Araripe	1 (0.44)	5223 (3.29)	1	-	-
População*					
500.000 hab. and over	204 (89.87)	81490 (56.48)	3.84	<0.001	1.58-9.32
100.000 - 500.000 hab.	18 (7.93)	53497 (37.08)	0.52	0.10	0.19-1.39
50.000 - 100.000 hab.	5 (2.20)	7670 (5.32)	1	-	-
20.000 - 50.000 hab.	0	1152 (0.80)	-	-	-
Less than 20.000 hab.	0	479 (0.33)	-	-	-

^a Óbitos por dengue = 100; Óbitos por chikungunya = 127
^b Sobreviventes: dengue = 122.970; chikungunya = 35,758
^c OR=odds ratio
^d Sexo - total de sobreviventes: dengue = 122.832; chikungunya = 35.743
^e Raça-cor – total de óbitos: dengue = 72; chikungunya = 60; sobreviventes: dengue=59,888; chikungunya=17,388
 *1 dados faltantes

Os resultados da análise multivariada mostraram que os fatores de risco independentes para mortes por arbovírus foram crianças de 0 a 9 anos (OR 1.90, IC95% 1.10-3.28), 50-59 (OR 2.96; IC95% 1.94-4.51), 60 ou mais (OR 5.74; IC95% 4.09-8.06); sexo masculino (OR 1.34; IC95% 1.11-1.61), população residente na macrorregião metropolitana de saúde (OR 6.88; IC95% 1.49-31.75) e residentes em municípios com população igual ou superior a 500.000 habitantes (OR 2.83; IC95% 1.41 -5.66) (Tabela 2).

Tabela 2– Fatores associados a óbitos por arboviroses, Pernambuco, Brasil, 2015-2018

Variável	OR ^a	p	IC95% ^b
Faixa etária			
0 to 9	1.90	0.02	1.10-3.28
50 to 59	2.96	<0.001	1.94-4.51
60 +	5.74	<0.001	4.09-8.06
Sexo			
Masculino	1.34	<0.001	1.11-1.61
Macro região de saúde			
Metropolitana	6.88	0.009	1.49-31.75
População			
500.000 hab. and over	2.83	0.004	1.41-5.66

^aOR = odds ratio;

^bIC 95% = intervalo de confiança 95%;

A distribuição espacial da prevalência, de todos os indivíduos infectados, revela que todos os municípios de Pernambuco foram acometidos por arboviroses no período analisado. Destaca-se a concentração de prevalências superiores a 500 casos/100.000 habitantes nos municípios localizados na macrorregião de saúde metropolitana e agreste (Figuras 1A e 1B).

A análise espaço-temporal da prevalência revelou a presença de quatro clusters nos anos de 2015 e 2016. O cluster primário, formado por apenas três municípios localizados na Macrorregião Metropolitana, é onde reside 23,1% da população exposta e que concentra 34,1% do total de casos durante o período analisado. Ressalta-se que o referido agregado apresentou $RR=4,0$ (Figura 1C; Tabela 3). O segundo cluster, formado por municípios localizados nas Macrorregiões Agreste e Sertão, concentrou 16,2% da população residente, 22,5% dos casos e apresentou $RR= 3,3$ (Figura 1C; Tabela 3).

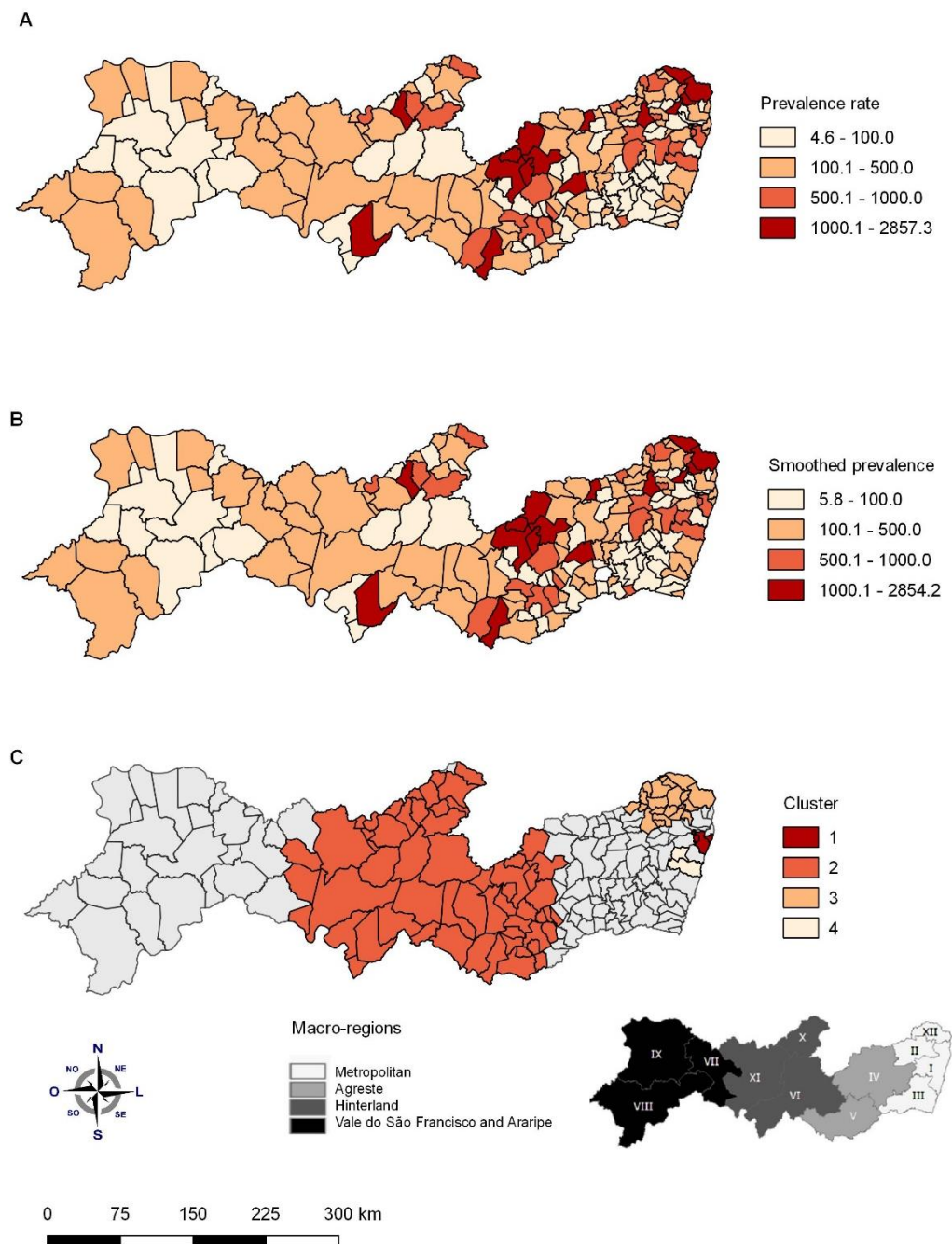


Figura 1. Prevalência de Arboviroses segundo município de residência. Pernambuco, Brasil, 2015-2018. (A) Taxa bruta de prevalência (por 100.000 hab); (B) Taxa de prevalência suavizada pelo método bayesiano empírico local (por 100.000 hab); (C) Aglomerados de espaço-tempo.

3.2. Análise espacial dos óbitos

A distribuição espacial da taxa bruta de mortalidade por arboviroses no município de Recife revela uma distribuição heterogênea do evento (Figura 2A), enquanto a taxa de mortalidade suavizada pelo estimador bayesiano empírico local

permite identificar um padrão especial de morte localizado na região sudoeste e nordeste do município (Figura 2B).

A análise espaço-temporal da taxa de mortalidade revelou a presença de dois clusters em 2015. O cluster primário, formado por 18 dos 94 bairros do município, é onde reside 23,9% da população exposta e concentrou 31,6% do total de óbitos durante o período analisado. O referido agregado apresentou um $RR= 7,2$ (Figura 2C; Tabela 3). O cluster secundário, ao norte do município, é formado por 25 bairros, concentrando 19,0% da população residente, 23,2% dos óbitos e apresentando $RR= 6,0$ (Figura 2C; Tabela 3).

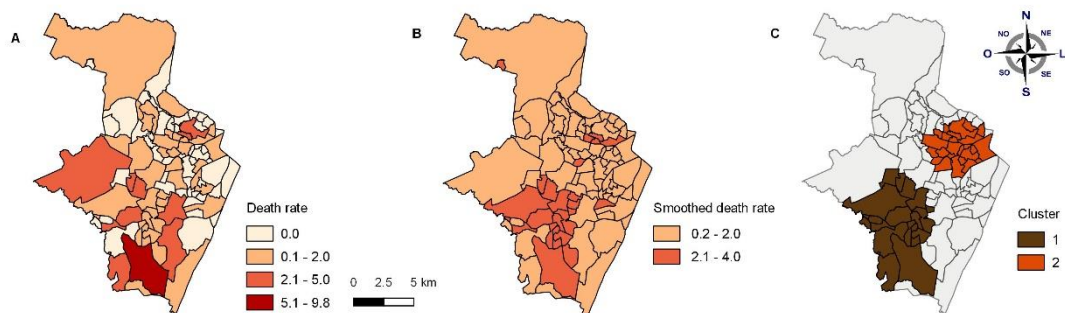


Figura 2. Óbitos por arboviroses por bairro de residência. Recife, Pernambuco, Brasil, 2015-018. (A) Taxa bruta de mortalidade (por 100.000 hab); (B) Taxa de mortalidade suavizada pelo método bayesiano empírico local (por 100.000 hab); (C) Aglomerados de espaço-tempo.

Tabela 3. Características dos aglomerados espaço-temporais de casos e óbitos por arboviroses. Pernambuco, Brasil, 2015 a 2018

CLUSTER	Period	Nº of municipalities	Population	% Population	Observed cases	% Cases	Expected cases	Relative Risk	Likelihood ratio	P_VALUE
1	2015 - 2016	3	2174750	23.1	54061	34.1	18232	4.0	27952.3	0.000000000000000001
2	2015 - 2016	57	1526019	16.2	35704	22.5	12780	3.3	15662.2	0.000000000000000001
3	2015 - 2016	20	620280	6.6	17200	10.8	5203	3.6	9050.6	0.000000000000000001
4	2015 - 2016	2	264985	2.8	6069	3.8	2214	2.8	2313.3	0.000000000000000001

CLUSTER	Period	Nº of municipalities	Population	% Population	Observed deaths	% Deaths	Expected deaths	Relative Risk	Likelihood ratio	P_VALUE
1	2016	18	388634	23.9	30	31.6	6	7.2	29.2	0.0000000002
2	2016	25	308263	19.0	22	23.2	5	6.0	19.2	0.0000019203

4. DISCUSSÃO

Este estudo abordou o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff para identificar aglomerados espaciais e fornecer o risco relativo (RR), demonstrando assim o quanto uma área é mais ou menos suscetível à presença do evento em relação às demais áreas de toda a extensão do território estudado, no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. As arboviroses representam um grave problema de saúde pública com significativas taxas de mortalidade humana, principalmente devido ao surgimento de novas epidemias devido à expansão geográfica dos vírus da dengue e CHIKV²⁰

O presente estudo observou um número de casos, em larga escala, de infecção por dengue e CHIKV, que evoluíram ou não para óbito, permitindo identificar regiões de maior relevância para o surgimento de casos, inclusive óbitos, de arboviroses e que constitui um dos poucos estudos a conter essas observações. Além disso, o estudo também incluiu a primeira dupla epidemia, de dengue e chikungunya, no estado de Pernambuco após a entrada do CHIKV. A detecção precoce da dengue e o acesso a cuidados de saúde adequados reduzem os níveis de letalidade para menos de 1%. O mesmo se aplica à chikungunya, pois a forma de transmissão é a mesma da dengue.

A prevalência observada em nosso estudo foi maior em indivíduos com idade entre 20 e 39 anos, do sexo feminino e não brancos, corroborando com estudo realizado no município de Juazeiro do Norte, sul do estado do Ceará, Brasil²¹, que analisou a soroprevalência em um estudo transversal em 2018, ao sofrer uma carga tripla de arboviroses (dengue, zika e chikungunya). Apesar da maior prevalência encontrada em indivíduos com as características supracitadas, em nosso estudo identificamos que indivíduos com idade superior a 40 anos têm probabilidade de óbito progressivamente aumentada, e que as chances de óbito também são maiores entre os indivíduos do sexo masculino e aqueles de raça-cor branca. As limitações da classificação atual dos casos de chikungunya durante as epidemias ocorridas na Ilha da Reunião entre 2005 e 2006, no Caribe em 2013 e no Brasil entre 2015 e 2017 dificultaram o manejo dos pacientes e o acompanhamento dos casos que evoluíram para morte²².

A análise espaço-temporal da prevalência no estado de Pernambuco revelou a presença de clusters nos anos de 2015 e 2016. O aumento dos clusters de risco é maior em algumas regiões do estado. No primeiro cluster, aquele de maior risco,

formado por apenas três municípios localizados na Macrorregião Metropolitana, apresentou $RR= 4,0$. O segundo cluster de maior risco, formado por municípios localizados nas Macrorregiões Agreste e Sertão, apresentou $RR= 3,3$. Embora estratégias de controle vetorial possam estar presentes como medida preventiva para arboviroses, nem sempre permitem direcionar para áreas onde o risco de transmissão é maior²³. Nosso estudo permite que ações de controle de arboviroses sejam direcionadas para áreas prioritárias em um contexto de co-circulação ativa dos vírus da dengue e chikungunya.

Descobrimos que o grupo de municípios com população igual ou superior a 500.000 habitantes, com grande população, localizados na I regional de saúde do estado de Pernambuco, concentrava a maior parte do total de indivíduos infectados por arboviroses e, principalmente, de óbitos. Esses achados podem ser explicados pelo fato da I regional de saúde ter um maior número de serviços de saúde de referência com uma população menor que depende do Sistema Único de Saúde público, conhecido como SUS²⁴, e que essa maior facilidade de acesso aos serviços de saúde pode influenciar em menor grau de subnotificação de casos aos serviços de vigilância em saúde. Isso não significa que os casos não foram registrados corretamente quanto à localização da infecção em outro município da área urbana. Isso porque, para a notificação dos casos, independentemente do local do diagnóstico, é considerado o local de residência do indivíduo, sendo a análise realizada considerando o município onde o indivíduo reside.

Outra possível explicação é que haja um maior número de indivíduos circulando nessa região, devido à crescente urbanização, transporte e adaptação do mosquito ao ambiente urbano, o que predispõe a uma maior disseminação de arbovírus²⁵. Esse tipo de análise é urgentemente necessário para subsidiar medidas de prevenção e controle dessas doenças em regiões metropolitanas, principalmente em áreas suburbanas de maior vulnerabilidade econômica e social, onde os recursos são escassos ou limitados. Na ausência de uma vacina, estratégias alternativas de prevenção e controle dessas arboviroses, como a estratificação de áreas de risco nos centros urbanos, são essenciais para conter e limitar oportunamente os surtos e, portanto, esses dados são úteis para o desenho de intervenções mais eficazes e por considerar quais ações de controle vetorial ainda são difíceis de serem realizadas, principalmente em períodos epidêmicos.

Nosso estudo demonstrou que a distribuição espacial da taxa bruta de mortalidade por arboviroses no município de Recife revelou uma distribuição heterogênea do evento, enquanto a taxa de mortalidade suavizada com o estimador bayesiano empírico local permitiu identificar um padrão de morte especial, localizado no sudoeste e nordeste do município. A alta densidade populacional, encontrada em regiões urbanas com maior vulnerabilidade social, facilita o contato mosquito-humano e, conseqüentemente, a infecção. Essas regiões apresentam condições precárias de saneamento, o que facilita a proliferação do mosquito²⁶. A possível ligação entre pobreza e arbovírus é controversa²⁷.

A análise espaço-temporal da taxa de óbitos na cidade do Recife revelou a presença de dois clusters no ano de 2015. No cluster primário concentrou 31,6% do total de óbitos no período analisado, com $RR= 7,2$. O cluster secundário, ao norte do município, concentrou 23,2% dos óbitos e apresentou $RR= 6,0$. São áreas que coincidem com as áreas suavizadas pelo estimador bayesiano, o que reforça as áreas de maior risco de morte.

Embora 2015 tenha sido apontado como o ano de circulação do CHIKV em todo o estado de Pernambuco, que foi um dos estados com mais casos confirmados de arboviroses por critérios laboratoriais no Brasil⁶, não é possível prever exatamente o momento ou os pontos em que o arbovírus entrou em uma localidade. No entanto, é possível analisar dados espaço-temporais dos serviços de vigilância para identificar a extensão de áreas críticas de transmissão que possam servir de alerta para novos vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*²⁸. Em nosso estudo, a análise espacial mostrou-se viável na identificação de áreas de risco para ocorrência de arboviroses.

Uma das limitações desta pesquisa diz respeito ao registro incompleto dos dados, principalmente quando relacionados ao maior detalhamento do local de ocorrência, impossibilitando análises específicas. Porém, a partir do acompanhamento dos casos, torna-se possível a resolução dos problemas identificados, de acordo com os princípios do SUS. Apesar dessas limitações, as análises realizadas em nosso estudo representam as estimativas mais precisas do risco de arboviroses na população. A identificação de áreas com maior taxa de transmissão de arboviroses, a partir dos dados dos cadastros do SINAN, com base na análise espacial, é uma importante fonte de informação para a vigilância em saúde.

Nosso estudo revelou, durante a dupla epidemia de dengue e chikungunya entre 2015 e 2018, substancial heterogeneidade espacial tanto no estado de Pernambuco quanto no município de Recife, com correlação espacial positiva tanto para casos de infecção em que os indivíduos sobreviveram, quanto para os casos que evoluíram para óbito. Embora não tenhamos feito distinção entre a circulação dos vírus da dengue e do CHIKV, os dois vírus juntos demonstraram padrões de agrupamento no espaço e no tempo durante a cocirculação dos vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*²⁹. A dinâmica de transmissão também pode ser explicada pela falta de interações imunológicas devido ao CHIKV ser um Alphavirus, que é antigenicamente distinto do vírus da dengue, que é um Flavivirus. Portanto, os locais de transmissão de arbovírus podem ser afetados de acordo com o perfil de imunidade da população se houver reações cruzadas imunológicas protetoras²⁹.

Métodos exploratórios de análise espacial utilizando o Mapa de Moran permitiram testar hipóteses relacionadas a fatores socioecológicos dominantes de agrupamento espacial em autoridades de saúde em um estudo realizado em Barbados, localizado no Caribe³⁰. Embora tenhamos utilizado um método diferente, a análise estatística espaço-temporal de Kulldorff, corroborando com nosso estudo, os resultados sugerem que o risco de arbovirose não é uniforme em uma análise espaço-temporal, mesmo com a cocirculação dos vírus dengue e CHIKV em uma cidade ou estado.

Nossos achados podem trazer uma reorientação dos esforços para responder a futuras epidemias, destacando a dinâmica da transmissão cocirculante de arbovírus em nível local. Uma estratégia de controle focada na prevenção, considerando áreas críticas de dependência espacial, pode resultar na redução da carga de arbovírus e custos relacionados à hospitalização e diagnóstico laboratorial³¹.

CONCLUSÃO

Nós fornecemos uma demonstração consistente da distribuição espacial de dengue e chikungunya usando o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff para identificar aglomerados espaciais e fornecer o risco relativo no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Ainda considerando possíveis áreas de

subnotificação, nossos resultados fornecem informações úteis sobre áreas geográficas, considerando tamanhos populacionais mais expostos a arbovírus.

Nossos resultados demonstraram que em indivíduos com mais de 40 anos há um aumento progressivo das chances de óbito, que também são maiores entre os homens e os de cor branca. Observamos que municípios com grandes populações notificaram a maior parte do total de indivíduos infectados por arboviroses, incluindo óbitos. A região Sudoeste do município do Recife, onde foi notificada a maior parte dos indivíduos infectados, destacou-se como a mais relevante para a ocorrência de arboviroses devido à sua correlação espacial positiva. Maior número de serviços de saúde de referência e maior facilidade de acesso a esses serviços em áreas com maior população predispõe a menor subnotificação de casos, o que poderia explicar em parte esses achados. Em nosso estudo, a análise espaço-temporal, utilizando o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff, mostrou-se viável na identificação de áreas de risco para ocorrência de arboviroses, podendo ser incluída na rotina de vigilância para otimizar estratégias de prevenção em futuras epidemias. A técnica foi capaz de identificar clusters de alto risco. Além disso, a estratificação das áreas de risco revelada em nosso estudo nos centros urbanos também exige maior atenção dos serviços de saúde para uma vigilância mais ativa e medidas mais eficazes. Gestores de políticas públicas de saúde podem se beneficiar dos resultados deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saude Publica*. 2017 Apr 10;51:30. [https://doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006889](https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889).
2. World Health Organization (WHO). Fact sheets. Dengue. 19 May 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. World Health Organization (WHO). 2021. Fact sheets. Chikungunya. 15 September 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
4. Freitas ARR, Cavalcanti L, Von Zuben AP, Donalisio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr*. 2017 Nov

13;9:ecurrents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884. [https://doi: 10.1371/currents.outbreaks](https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks)

5. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Available at:
https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a1b6bd62980440cf9bbdf7d271769a7e.pdf.
6. Brasil. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Volume 46, N° 44 - 2015. ISSN 2358-9450. Available at:
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>
7. Best N, Richardson S, Thomson U. A comparison of bayesian spatial models for disease mapping. Stat Methods Med Res 2005; 14(1): 35-59.
[https://doi:10.1191/0962280205sm388oa](https://doi.org/10.1191/0962280205sm388oa)
8. Bailey TC. Métodos estatísticos espaciais em saúde. Cad Saúde Pública 2001; 17(5): 1083-98. [https://doi: 10.1590/S0102-311X2001000500011](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500011)
9. Bailey TC, Carvalho MS, Lapa TM, Souza WV, Brewer MJ. Modeling of under-detection of cases in disease surveillance. Annals of Epidemiology 2005; 15(5): 335-43. [https://doi: 10.1016/j.annepidem.2004.09.013](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.09.013)
10. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pernambuco. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Available at:
<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>
11. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Promoção, Monitoramento e Avaliação da Vigilância em Saúde. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Available at:
https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a37ccb5238d342a08a2058d48086225c.pdf.

12. Brasil. Secretaria de Saúde do Recife. Plano Municipal de Saúde 2014 - 2017. Governo Municipal. Secretaria Executiva de Coordenação Geral, Gerência Geral de Planejamento. Recife: Secretaria de Saúde do Recife: 2014. 84 p
13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas (DPE). Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS. [Internet]. Available at: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=261160&-search=pernambuco|recife>
14. Brasil. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de investigação de óbitos por Arbovírus urbanos no Brasil – dengue, Chikungunya e Zika. Brasília, 13 de junho de 2016. Available at: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_5fd9b079add34e76ae67b577ae9e2ec2.pdf.
15. Silva Junior GBD, Pinto JR, Mota RMS, Pires Neto RDJ, Daher EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019 Apr 1;113(4):221-226. doi: 10.1093/trstmh/try127.
16. Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sacurá E. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cad Saude Publica* 1998; 14(4):713-723.
17. Souza, Elaine Cardoso de Oliveira et al. Varredura espaço-temporal para identificação de áreas de risco para hospitalização de crianças por asma em Mato Grosso. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2019, v. 22 [Acessado 18 Novembro 2022] , e190019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190019>. Epub 21 Mar 2019. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190019>.
18. Kulldorff, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 2001. 164: 61-72. Doi: 10.1111/1467-985X.00186.
19. Hohl A, Delmelle EM, Desjardins MR, Lan Y. Daily surveillance of COVID-19 using the prospective space-time scan statistic in the United States. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2020;34:100354. doi: 10.1016/j.sste.2020.100354.
20. Young PR. Arboviruses: A Family on the Move. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1062:1-10. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_1.

21. Barreto FKA, Alencar CH, Araújo FMC, Oliveira RMAB, Cavalcante JW, Lemos DRQ, Farias LABG, Boriz ILF, Medeiros LQ, Melo MNP, Miyajima F, Siqueira AM, Freitas ARR, Cavalcanti LPG. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 24;20(1):881. doi: 10.1186/s12879-020-05611-5.
22. Cavalcanti LPG, Arthur BGFL, Kalline ABF, Siqueira AM, Ribeiro GS, Ricardo RFA. et al. Chikungunya Case Classification after the Experience with Dengue Classification: How Much Time Will We Lose? *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Feb;102(2):257-259. [https://doi: 10.4269/ajtmh.19-0608](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0608).
23. Bailly S, Rousset D, Fritzell C, Hozé N, Ben Achour S, Berthelot L, Enfissi A, Vanhomwegen J, Salje H, Fernandes-Pellerin S, Saout M, Lavergne A, Manuguerra JC, Carod JF, Djossou F, Cauchemez S, Flamand C. Spatial Distribution and Burden of Emerging Arboviruses in French Guiana. *Viruses.* 2021 Jul 2;13(7):1299. doi: 10.3390/v13071299. PMID: 34372505; PMCID: PMC8310293.
24. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Plano Estadual de Saúde 2020-2023 / Secretaria Estadual de Saúde. – Recife: A Secretaria, 2021. 459p. : il.
25. Gould E, Pettersson J, Higgs S, Charrel R, de Lamballerie X. Emerging arboviruses: Why today? *One Health.* 2017 Jul 1;4:1-13. doi: 10.1016/j.onehlt.2017.06.001.
26. Freitas LP, Cruz OG, Lowe R, Sá Carvalho M. Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. *Proc Biol Sci.* 2019 Oct 9;286 (1912):20191867. doi: 10.1098/rspb.2019.1867.
27. Mulligan K, Dixon J, Joanna Sinn C-L, Elliott SJ. 2015 Is dengue a disease of poverty? A systematic review. *Pathog. Glob. Health* 109, 10–18. doi:10.1179/2047773214Y.0000000168
28. Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, Palacio-Vargas J, González Roldan JF, Correa-Morales F, Sánchez-Tejeda G, Kuri Morales P, Manrique-Saide P, Longini IM, Halloran ME, Vazquez-Prokopec G-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018. Mar 15;12(3):e0006298. doi:10.1371/journal.pntd.0006298.

29. Kazazian L, Lima Neto AS, Sousa GS, Nascimento OJD, Castro MC. Spatio temporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011-2017. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Oct 26;14(10):e0008760. doi: 10.1371/journal.pntd.0008760.
30. Lippi CA, Stewart-Ibarra AM, Romero M, Lowe R, Mahon R, Van Meerbeeck CJ, Rollock L, Gittens-St Hilaire M, Trotman AR, Holligan D, Kirton S, Borbor-Cordova MJ, Ryan SJ. Spatiotemporal Tools for Emerging and Endemic Disease Hotspots in Small Areas: An Analysis of Dengue and Chikungunya in Barbados, 2013-2016. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul;103(1):149-156. doi: 10.4269/ajtmh.19-0919.
31. Dzul-Manzanilla F, Correa-Morales F, Che-Mendoza A, Palacio-Vargas J, Sánchez-Tejeda G, González-Roldan JF, López-Gatell H, Flores-Suárez AE, Gómez-Dantes H, Coelho GE, da Silva Bezerra HS, Pavia-Ruz N, Lenhart A, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec GM. Identifying urban hotspots of dengue, chikungunya, and Zika transmission in Mexico to support risk stratification efforts: a spatial analysis. *Lancet Planet Health*. 2021 May;5(5):e277-e285. doi: 10.1016/S2542-5196(21) 00030-9.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo incluiu elevado número de pacientes com arboviroses. Nossos dados mostraram que a mortalidade por chikungunya foi aproximadamente 4 vezes maior que a da dengue. Embora a taxa de letalidade tenha sido menor em pacientes com dengue do que naqueles com chikungunya, o tempo desde o início da doença até o óbito foi mais curto. Ao nosso conhecimento, este estudo é o primeiro relatar este achado. Ao identificar os fatores associados ao óbito, esses achados podem contribuir para a classificação das características das infecções causadas por esses arbovírus e no desenvolvimento de novas estratégias para prevenção e controle dos óbitos por arbovírus.

Em nosso estudo, a análise espaço-temporal, usando o método estatístico de varredura espaço-temporal de Kulldorff mostrou-se viável na identificação de áreas de risco para ocorrência de arboviroses, podendo ser incluída na rotina de vigilância para otimizar estratégias de prevenção em futuras epidemias. Ainda considerando possíveis áreas de subnotificação, nossos resultados fornecem informações úteis sobre áreas geográficas, considerando tamanhos populacionais mais expostos a arbovírus. A técnica foi capaz de identificar clusters de alto risco. Além disso, a estratificação das áreas de risco revelada em nosso estudo nos centros urbanos também exige maior atenção dos serviços de saúde para uma vigilância mais ativa e medidas mais eficazes. Gestores de políticas públicas de saúde podem se beneficiar dos resultados deste estudo.

REFERÊNCIAS

ACHHAMI E, ADHIKARI L, SHRESTHA S, SHRESTHA AB. Acute liver failure in a young patient with dengue shock syndrome: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Feb 7;85(2):286-290. doi: 10.1097/MS9.0000000000000237.

ACOSTA-REYES J, RICO A, BAYONA-PACHECO B, NAVARRO-LECHUGA E, MUÑOZ FL, CAMPO A, BERACAZA K, VIASUS D, MERCADO M. High levels of cardiovascular biomarkers in fatal Chikungunya virus infection. *Acta Trop*. 2023 Jan;237:106705. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106705.

ALLGOEWER K. Determinants of public interest in emerging and re-emerging arboviral diseases in Europe: A spatio-temporal analysis of cross-sectional time series data. *J Prev Med Hyg*. 2022 Dec 31;63(4):E579-E597. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2736.

BANERJEE, S., ADITYA, G., SAHA, G.K. Household wastes as larval habitats of dengue vectors: comparison between urban and rural areas of Kolkata, India. *PLoS One*. 2015;10(10), e0138082. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138082>.

BARA, J. J., CLARK, T. M. & REMOLD, S. K. Susceptibility of larval *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) to dengue virus. *J. Med. Entomol*. 2013;50, 179–184.

BHATT, S., GETHING, P., BRADY, O. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496, 504–507 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12060>

BRASIL. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde. Volume 51 | Nº 19 | Mai. 2020. ISSN 9352-7864.

BRASIL. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde. Volume 48. Nº 45 – 2017. ISSN 2358-9450.

BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de investigação de óbitos por Arbovírus urbanos no Brasil – dengue, Chikungunya e Zika. Brasília, 13 de junho de 2016. Disponível em: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_5fd9b079add34e76ae67b577ae9e2ec2.pdf. [Acessado em 08 de julho de 2018].

BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Boletim Epidemiológico. Volume 46, Nº 44 - 2015.

BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016. Boletim Epidemiológico. Volume 47, Nº 38 - 2016.

BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde : volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a1b6bd62980440cf9bbdf7d271769a7e.pdf. [Acessado em 08 de julho de 2019].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>. [Acessado em 08 de Abril de 2023].

BONIFAY T, PRINCE C, NEYRA C, DEMAR M, ROUSSET D, KALLEL H, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya vírus infection in French Guiana: A hospital-based study. PLoS ONE. 2018;13(12): e0207406.

BRIZZI K. Neurologic manifestation of chikungunya virus. Curr Infect Dis. 2017;19: 6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis. 2015;21(10):1885-6.

BRITO FERREIRA M. L., MILITAO DE ALBUQUERQUE M. F. P., DE BRITO C. A. A., DE OLIVEIRA FRANCA R. F., PORTO MOREIRA A. J., DE MORAIS MACHADO M. I., et al.. (2020). Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. Lancet Neurol. 19, 826–839. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30232-5

BRITO CAA, 2017. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 50: 585-589.

BRITO CAA, TEIXEIRA MG, 2017. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 112: 650-651.

CAMPOS KB, AMÂNCIO FF, ARAÚJO VE, CARNEIRO M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. Trop Med Int Health. 2015; 20(2): 211-8.

CAVALCANTI LPG, D'ANGELO SM, LEMOS DRQ , BARRETO FKA, SIQUEIRA AM, MIYAJIMA F. Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil? Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(1):63-65.

CAVALCANTI LPG, BRAGA DN, DA SILVA LM, AGUIAR MG, CASTIGLIONI M, SILVA-JUNIOR JU, et al. Postmortem diagnosis of dengue as an epidemiological surveillance tool. Am J Trop Med Hyg. 2016; 94(1): 187-92.

CAVALCANTI LPG, FREITAS ARR, BRASIL P, CUNHA RV. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2017; 112(8):583-585.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, Chikungunya nowcast for the Americas. Nowcast: Chikungunya in the Americas. Atlanta: CDC; 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/chikungunya/modeling/index.html>. [Acessado em 16 de julho de 2019].

CHAMPAGNE C, PAUL R, LY S, DUONG V, LEANG R, CAZELLES B. Dengue modeling in rural Cambodia: Statistical performance versus epidemiological relevance. *Epidemics*. 2019 Mar;26:43-57. doi: 10.1016/j.epidem.2018.08.004.

CHANCEY C, GRINEV A, VOLKOVA E, RIOS M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:376230.

COUDERC T, LECUIT M. Chikungunya virus pathogenesis: from bedside to bench. *Antivir Res*. 2015; 121(9): 120-31.

CUNHA RV, MARTINEZ E. Manejo clínico do paciente com dengue. Em: Valle D, Pimenta DN, Cunha RV, orgs. *Dengue: teorias e práticas*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2015. p. 221-45.

DE LA HOZ JM, BAYONA B, VILORIA S, ACCINI JL, JUAN-VERGARA HS, VIASUS D. Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: diagnostic and treatment challenges. *J Clin Virol*. 2015; 69(8): 27-9.

DE LIMA CAVALCANTI T. Y. V., PEREIRA M. R., DE PAULA S. O., FRANCA R. F. O. (2022). A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses* 14:969. doi: 10.3390/v14050969

DE MORAIS ALVES BARBOSA OLIVEIRA R, KALLINE DE ALMEIDA BARRETO F, PRAÇA PINTO G, TIMBÓ QUEIROZ I, MONTENEGRO DE CARVALHO ARAÚJO F, WANDERLEY LOPES K, LÚCIA SOUSA DO VALE R, ROCHA QUEIROZ LEMOS D, WASHINGTON CAVALCANTE J, MACHADO SIQUEIRA A, CARLA VINHAL FRUTUOSO L, CARMEN DUARTE E, SILVA LIMA NETO A, RICARDO RIBAS FREITAS A, PAMPLONA DE GÓES CAVALCANTI L. Chikungunya Death Risk Factors in Brazil, in 2017: A case-control study. *PLoS One*. 2022 Apr 7;17(4):e0260939. doi: 10.1371/journal.pone.0260939.

DE SOUZA WM, DE LIMA STS, SIMÕES MELLO LM, CANDIDO DS, BUSS L, WHITTAKER C, CLARO IM, CHANDRADEVA N, GRANJA F, DE JESUS R, LEMOS PS, TOLEDO-TEIXEIRA DA, BARBOSA PP, FIRMINO ACL, AMORIM MR, DUARTE LMF, PESSOA IB JR, FORATO J, VASCONCELOS IL, MAXIMO ACBM, ARAÚJO ELL, PERDIGÃO MELLO L, SABINO EC, PROENÇA-MÓDENA JL, FARIA NR, WEAVER SC. Spatiotemporal dynamics and recurrence of chikungunya virus in Brazil: an epidemiological study. *Lancet Microbe*. 2023 May;4(5):e319-e329. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00033-2.

DO CARMO R.F., SILVA JÚNIOR J.V.J., PASTOR A.F., DE SOUZA C.D.F. Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: An ecological study. *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9:153. doi: 10.1186/s40249-020-00772-6.

DONALISIO MR, FREITAS ARR, ZUBEN APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51:30.

ECONOMOPOULOU A, DOMÍNGUEZ M, HELYNCK B, SISSOKO D, WICHIMANN O, QUENEL P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*. 2009; 137(4): 534-41.

FARIA MTDS, RIBEIRO NRS, DIAS AP, GOMES UAF, MOURA PM. Saúde e saneamento: uma avaliação das políticas públicas de prevenção, controle e contingência das arbovirose no Brasil [Health and sanitation: an evaluation of public policies for the prevention, control, and contingency of arboviruses in Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2023 Jun;28(6):1767-1776. Portuguese. doi: 10.1590/1413-81232023286.07622022.

FREITAS ARR, ALARCON-ELBAL PM, DONALISIO MR. Excess mortality in Guadeloupe and Martinique, islands of the French West Indies, during the chikungunya epidemic of 2014. *Epidemiol Infect*. 2018;146(16):2059–2065.

FREITAS ARR, CAVALCANTI LC, VON ZUBEN APB, et al. Excess mortality related to Chikungunya epidemics in the context of co-circulating of other arboviruses in Brazil. *PLoS Curr*. 2017;9:ecurrents.outbreaks.

FREITAS ARR, ALARCÓN-ELBAL PM, PAULINO-RAMÍREZ R, DONALISIO MR. Excess mortality profile during the Asian genotype chikungunya epidemic in the Dominican Republic, 2014. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;1;112(10):443-449.

FRITSCH H, MORENO K, LIMA IAB, SANTOS CS, COSTA BGG, DE ALMEIDA BL, DOS SANTOS RA, FRANCISCO MVLO, SAMPAIO MPS, DE LIMA MM, PEREIRA FM, FONSECA V, TOSTA S, XAVIER J, DE OLIVEIRA C, ADELINO T, DE MELLO ALES, GRÄF T, ALCANTARA LCJ, GIOVANETTI M, DE SIQUEIRA IC. Phylogenetic Reconstructions Reveal the Circulation of a Novel Dengue Virus-1V Clade and the Persistence of a Dengue Virus-2 III Genotype in Northeast Brazil. *Viruses*. 2023 Apr 28;15(5):1073. doi: 10.3390/v15051073.

FRUTUOSO LCV, FREITAS ARR, CAVALCANTI LPG, DUARTE EC. Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017. Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Apr 9;53:e20190580.

GERARDIN P., BARAU G., MICHAULT A., BINTNER M., RANDRIANAIVO H., CHOKER G., et al.. (2008). Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med* 5:e60. doi: 10.1371/journal.pmed.0050060

GÉRARDIN P, COUDERC T, BINTNER M, TOURNEBIZE P, RENOUIL M, LÉMANT J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. *Neurology*. 2016;86(1):94-102.

GIBSON et al. From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2013; 29(1):82-90.

GIOVANETTI M, VAZQUEZ C, LIMA M, CASTRO E, ROJAS A, DE LA FUENTE AG, AQUINO C, CANTERO C, FLEITAS F, TORALES J, BARRIOS J, ORTEGA MJ, GAMARRA ML, VILLALBA S, ALFONZO T, XAVIER J, ADELINO T, FRITSCH H, IANI FCM, PEREIRA GC, DE OLIVEIRA C, SCHUAB G, RODRIGUES ES, KASHIMA S, LEITE J, GRESH L, FRANCO L, TEGALLY H, VAN VOORHIS WC, LESSELS R, DE FILIPPIS AMB, OJEDA A, SEQUERA G, MONTOYA R, HOLMES EC, DE OLIVEIRA T, RICO JM, LOURENÇO J, FONSECA V, JUNIOR ALCANTARA LC. Rapid epidemic expansion of chikungunya virus-ECSA lineage in Paraguay. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Apr 17:2023.04.16.23288635. doi: 10.1101/2023.04.16.23288635.

GOMES H, DE JESUS AG, QUARESMA JAS. Identification of risk areas for arboviruses transmitted by *Aedes aegypti* in northern Brazil: A One Health analysis. *One Health*. 2023 Feb 6;16:100499. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100499.

GUZMAN, M. G., GUBLER, D. J., IZQUIERDO, A., MARTINEZ, E., & HALSTEAD, S. B. Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 2, 16055.

HAKIM MS, AMAN AT. Understanding the Biology and Immune Pathogenesis of Chikungunya Virus Infection for Diagnostic and Vaccine Development. *Viruses*. 2022 Dec 23;15(1):48. doi: 10.3390/v15010048.

KHOURY VJ, CAMILO PR. Chikungunya virus (CHIKV): what can be expected after the acute phase? *Reumatol Clin*. 2016;12: 1–3.

HORWOOD PF, BUCHY P. Chikungunya. *Rev Sci Tech*. 2015;34(2):479–89.
IQBAL G, JAVED H, RAZA FA, GOHAR UF, FATIMA W, KHURSHID M. Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Real-Time PCR. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023 May 22;2023:3995366. doi: 10.1155/2023/3995366.

JUNIOR J.B.S., MASSAD E., LOBAO-NETO A., KASTNER R., OLIVER L., GALLAGHER E. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: A systematic literature review. *Int. J. Infect. Dis*. 2022;122:521–528. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.050.

KAUR G, KUMAR V, PURI S, TYAGI R, SINGH A, KAUR H. Look Out for Fever: Clinical Profile of Dengue in Young Adults in a Tertiary Care Center in North India. *J Lab Physicians*. 2022 Aug 17;15(1):78-83. doi: 10.1055/s-0042-1751320.

KAZAZIAN L, LIMA NETO AS, SOUSA GS, NASCIMENTO OJD, CASTRO MC. Spatiotemporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011-2017. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Oct 26;14(10):e0008760. doi: 10.1371/journal.pntd.0008760.

KRAEMER, MU et al. A distribuição global dos vetores de arbovírus *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*. *eLife* 4. 2015; e08347.

- KUCHARZ EJ, CEBULA-BYRSKA I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):325-9.
- LAMSAL DK, CHAURASIYA PS, KHATRI A, KARKI S, SINGH S, SHILPAKAR G, SANGROULA RK. Dengue among Suspected Patients Admitted to Department of Medicine of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2023 Feb 1;61(258):132-136. doi: 10.31729/jnma.8033.
- LEE H, HALVERSON S, EZINWA N. Mosquito-borne diseases. *Prim Care*. 2018;45(3):393–407. Lima-Camara Tamara Nunes. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Rev. Saúde Pública [Online]*. 2016;50(36): 1-7.
- LEOWATTANA W., LEOWATTANA T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J. Hepatol*. 2021;13:1968–1976. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1968.
- LESSA CLS, HODEL KVS, GONÇALVES MS, MACHADO BAS. Dengue as a Disease Threatening Global Health: A Narrative Review Focusing on Latin America and Brazil. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Apr 23;8(5):241. doi: 10.3390/tropicalmed8050241.
- LIEW SM, KHOO EM, HO BK, LEE YK, OMAR M, AYADURAI V, MOHAMED YUSOFF F, SULI Z, MUDIN RN, GOH PP, CHINNA K. Dengue in Malaysia: Factors Associated with Dengue Mortality from a National Registry. *PLoS One*. 2016 Jun 23;11(6):e0157631.
- LIU J, TIAN X, DENG Y, DU Z, LIANG T, HAO Y, ZHANG D. Risk Factors Associated with Dengue Virus Infection in Guangdong Province: A Community-Based Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Feb 20;16(4).
- MARTINS I.C., RICARDO R.C., SANTOS N.C. Dengue, West Nile, and Zika Viruses: Potential Novel Antiviral Biologics Drugs Currently at Discovery and Preclinical Development Stages. *Pharmaceutics*. 2022;14:2535. doi: 10.3390/pharmaceutics14112535.
- MARTINEZ D.R., YOUNT B., NIVARTHI U., MUNT J.E., DELACRUZ M.J., WHITEHEAD S.S., DURBIN A.P., DE SILVA A.M., BARIC R.S. Antigenic Variation of the Dengue Virus 2 Genotypes Impacts the Neutralization Activity of Human Antibodies in Vaccinees. *Cell Rep*. 2020;33:108226. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108226.
- MARTINEZ-PULGARIN DF, CHOWDHURY FR, VILLAMIL-GOMEZ WE, RODRIGUEZ-MORALES AJ, BLOHM GM, PANIZ-MONDOLFI AE. Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14: 451–457.
- MEHTA R, GERARDIN P, DE BRITO CAA, SOARES CN, FERREIRA MLB, SOLOMON T. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28: e1978. Messina JP1, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, Pigott DM, Shearer

FM, JOHNSON K, EARL L, MARCZAK LB, SHIRUDE S, DAVIS WEAVER N, GILBERT M, VELAYUDHAN R, JONES P, JAENISCH T, SCOTT TW, REINER RC JR, HAY SI. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol.* 2019; 4(9):1508-1515.

MESSER, W. B. et al. Development and characterization of a reverse genetic system for studying dengue virus serotype 3 strain variation and neutralization. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012;6, e1486.

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

MURUGESAN A., MANOHARAN M. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens.* Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2020. Dengue Virus; pp. 281–359. doi: 10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8.

ONEDA R.M., BASSO S.R., FRASSON L.R., MOTTECY N.M., SARAIVA L., BASSANI C. Epidemiological profile of dengue in Brazil between the years 2014 and 2019. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021;67:731–735. doi: 10.1590/1806-9282.20210121.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, World Health Organization. Annual epidemiological update for dengue, chikungunya and Zika in 2020. Disponível em: https://ais.paho.org/ha_viz/arbo/pdf/PAHO%20Arbo%20Bulletin%202020.pdf. [Acessado em 10 de maio de 2023].

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION / World Health Organization. Epidemiological Update: Dengue, chikungunya and Zika. 25 January 2023, Washington, D.C. PAHO / WHO. 2023.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, Disease Outbreak News. PAHO. 2023. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448#:~:text=Paraguay%3A%20Between%20%20October%202022,hospitalized%20cases%20and%2046%20deaths>.

PANG J, HSU JP, YEO TW, LEO YS, LYE DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep.* 2017 Jan 3;7:39872.

PAIXÃO ES, RODRIGUES LC, COSTA M DA CN, ITAPARICAB M, BARRETOB R F, GÉRARDIN P, TEIXEIRA MG, 2018. Chikungunya chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 112: 301-316.

PATEL DM, PATEL MV, SHARMA KH, et al. Post chikungunya chronic arthritis: a systemic inflammatory status triggering the acute coronary syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2018.

PERNAMBUCO. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco,

2016. 238p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a37ccb5238d342a08a2058d48086225c.pdf. [Acessado em 10 de junho de 2019].

PINTO, R.C.; CASTRO, D.B.; ALBUQUERQUE, B.C.; DE SOUZA SAMPAIO, V.; PASSOS, R.A.; COSTA, C.F.; SADAHIRO, M.; BRAGA, J.U. Mortality predictors in patients with severe dengue in the state of Amazonas, Brazil. *PLoS One*. 2016, 11, e0161884.

POUDYAL P, SHARMA K, DUMRE SP, BASTOLA A, CHALISE BS, SHRESTHA B, et al. Molecular study of 2019 dengue fever outbreaks in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Jun 2;115(6):619–26. doi: 10.1093/trstmh/traa096.

PRADEEP C, KARUNATHILAKE P, ABEYAGUNAWARDENA S, RALAPANAWA U, JAYALATH T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a rare complication of dengue haemorrhagic fever: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Jun 1;17(1):224. doi: 10.1186/s13256-023-03967-1.

RAHIM R, HASAN A, PHADUNGSOMBAT J, HASAN N, ARA N, BISWAS SM, NAKAYAMA EE, RAHMAN M, SHIODA T. Genetic Analysis of Dengue Virus in Severe and Non-Severe Cases in Dhaka, Bangladesh, in 2018-2022. *Viruses*. 2023 May 10;15(5):1144. doi: 10.3390/v15051144.

RAHMAN MM, BEEN SAYED SJ, MONIRUZZAMAN M, KABIR AKMH, MALLIK MU, HASAN MR, SIDDIQUE AB, HOSSAIN MA, UDDIN N, HASSAN MM, CHOWDHURY FR. Clinical and Laboratory Characteristics of an Acute Chikungunya Outbreak in Bangladesh in 2017. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(2):405-410.

RODRÍGUEZ-MORALES AJ, CARDONA-OSPINA JA, URBANO-GARZÓN SF, HURTADO-ZAPATA JS, 2016. Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* 68: 1849-1858.

RUEDA JC, PELÁEZ-BALLESTAS I, ANGARITA JI, SANTOS AM, PINZON C, SALDARRIAGA EL, RUEDA JM, FORERO E, SAAIBI DL, PAVÍA PX, MANTILLA MJ, RODRÍGUEZ-SALAS G, SANTACRUZ JC, RUEDA I, CARDIEL MH, LONDONO J. Clinical Diagnosis of Chikungunya Infection: An Essential Aid in a Primary Care Setting Where Serological Confirmation Is Not Available. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Apr 3;8(4):213. doi: 10.3390/tropicalmed8040213.

SANTOS LLM, DE AQUINO EC, FERNANDES SM, TERNES YMF, FERES VCR. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2023 Feb 10;47:e34. doi: 10.26633/RPSP.2023.34.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO - SES. Boletim Arboviroses SES-PE | SE Período de referência: SE 44(31/12/17 a 03/11/18).

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO - SES. Boletim Arboviroses SES-PE | SE 31/2018. Disponível em: <https://>

<https://www.cievspe.com/informaes-estratgicas> [Acessado em 05 de Agosto de 2018].

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – SES/PE. Boletim Arboviroses. Casos e óbitos de dengue, chikungunya e zika. Monitoramento dos índices de infestação. Período de referência: SE 17 (29/12/2019 a 25/04/2020). Disponível em: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_09b6dfc307e240c6b3d7dc358aa86023.pdf [Acessado em 14 de Maio de 2020].

SILVA JUNIOR GBD, PINTO JR, MOTA RMS, PIRES NETO RDJ, DAHER EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;1;113(4):221-226.

SKALINSKI LM, SANTOS AES, PAIXÃO E, ITAPARICA M, BARRETO F, DA CONCEIÇÃO NASCIMENTO COSTA M, TEIXEIRA MG. Chikungunya seroprevalence in population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2023 May 1;81(1):80. doi: 10.1186/s13690-023-01081-8.

SOUSA SC, SILVA TAMD, SOARES AN, CARNEIRO M, BARBOSA DS, BEZERRA JMT. Factors associated with deaths from dengue in a city in a metropolitan region in Southeastern Brazil: a case-control study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022 Sep 26;55:e0043. doi: 10.1590/0037-8682-0043-2022.

SWAIN S, BHATT M, BISWAL D, PATI S, SOARES MAGALHAES RJ. Risk factors for dengue outbreaks in Odisha, India: A case-control study. *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):625-631.

TEIXEIRA MG, ANDRADE AMS, COSTA MCN, CASTRO JSM, OLIVEIRA FLS, GOES CSB, et al. East/Central/South African genotype Chikungunya virus, Brazil, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(5):906-7.

TEIXEIRA MG, SIQUEIRA JR JB, 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.

TORRES JR, LEOPOLDO CÓDOVA G, CASTRO JS, RODRÍGUEZ L, SARAVIA V, ARVELAEZ J, RÍOS-FABRA A, LONGHI MA, MARCANO M. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. *IDCases*. 2014;18;2(1):6-10.

VIEIRA CJSP, SILVA DJF, BARRETO ES, SIQUEIRA CEH, COLOMBO TE, OZANIC K, et al. Detection of Mayaro virus infections during a dengue outbreak in Mato Grosso, Brazil. *Acta Trop*. 2015;147:12-6.

WEAVER SC, LECUIT M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1231–9.

WEI KC, WANG WH, WU CL, CHANG SH, HUANG YT. Heart failure after dengue infection- a population-based self-controlled case-series study. *Travel Med Infect Dis.* 2023 May-Jun;53:102589. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102589.

WERNECK GL, MACIAS AE, MASCARENAS C, COUDEVILLE L, MORLEY D, RECAMIER V, GUERGOVA-KURAS M, PUENTES-ROSAS E, BAURIN N, TOH ML. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018 Jul 23;113(8):e180082.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Dengue and severe dengue. Fact sheet Updated April 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue/>. [Acessado em 11 de maio de 2019].

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Dengue and severe dengue. Fact sheet Updated April 2023. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue/>. [Acessado em 01 de junho de 2023].

YEH, C.Y.; CHEN, P.L.; CHUANG, K.T.; SHU, Y.C.; CHIEN, Y.W.; PERNG, G.C.; KO, W.C.; KO, N.Y. Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2

YAKOB L. Predictable Chikungunya Infection Dynamics in Brazil. *Viruses.* 2022 Aug 26;14(9):1889. doi: 10.3390/v14091889.

ZAFARULLAH S, MUJAHID NU, WAHEED R, ASGHAR MS, AFZAL A, ANWAR J. Spontaneous splenic rupture during dengue fever. *J Pak Med Assoc.* 2023 May;73(5):1111-1112. doi: 10.47391/JPMA.6406.

ZEYAULLAH M., MUZAMMIL K., ALSHAHRANI A.M., KHAN N., AHMAD I., ALAM M.S., AHMAD R., KHAN W.H. Preparedness for the Dengue Epidemic: Vaccine as a Viable Approach. *Vaccines.* 2022;10:1940. doi: 10.3390/vaccines10111940

ZULFA R., LO W.-C., CHENG P.-C., MARTINI M., CHUANG T.-W. Updating the Insecticide Resistance Status of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022;7:306. doi: 10.3390/tropicalmed7100306.

APÊNDICE A - Factors associated with death from dengue and chikungunya virus infection during an epidemic period in Northeast Brazil: A retrospective cohort study

MAJOR ARTICLE

Factors associated with death from dengue and chikungunya virus infection during an epidemic period in Northeast Brazil: A retrospective cohort study

Mendonça MFS et al. - Factors associated with death from arboviruses

*Marcela Franklin Salvador de Mendonça^[1], Amanda Priscila de Santana Cabral Silva^[2]
and Heloísa Ramos Lacerda^[1]*

[1]. Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Recife, PE, Brasil.

[2]. Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Centro de Saúde Coletiva, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.

Corresponding author: Marcela Franklin Salvador de Mendonça. **e-mail:** marcelafs.mendonca@gmail.com

Authors' contribution

MFSM: Conception and design of the study, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting the article, Final approval of the version to be submitted; **APSCS:** Analysis and interpretation of data, Final approval of the version to be submitted; **HRL:** Conception

and design of the study, Analysis and interpretation of data, Final approval of the version to be submitted.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financial Support

This research received no specific grant from funding agencies in the public, private or non-profit sectors.

Orcid

Marcela Franklin Salvador de Mendonça: <https://orcid.org/0000-0003-0154-5478>

Amanda Priscila de Santana Cabral Silva: <https://orcid.org/0000-0003-2337-9925>

Heloisa Ramos Lacerda: <https://orcid.org/0000-0001-9872-7571>

Received 23 January 2023 - **Accepted** 28 April 2023

ABSTRACT

Background: We investigated the time to death and factors associated with deaths from dengue and chikungunya during the first epidemic after the introduction of the chikungunya virus in Northeastern Brazil.

Methods: This retrospective cohort study was conducted in Pernambuco between 2015 and 2018. Logistic regression was used to identify independent risk factors. The probability of survival among individuals with different arbovirus infections was estimated and the survival curves were compared using log-rank tests.

Results: The lethality coefficients for dengue and chikungunya viruses were 0.08% and 0.35%, respectively. The chance of death due to chikungunya infection increased progressively from the age of 40 years. At 40–49 years, the odds ratio was 13.83 (95%CI, 1.80–106.41). At 50–59 years and 60 years or older, the odds ratio was 27.63 (95%CI, 3.70–206.48); and 78.72 (95%CI, 10.93–566.90), respectively. The probability of death associated with dengue virus infection increased from the age of 50 years. Among patients aged 50–59 years and 60 years or older, the odds ratio was 4.30 (95%CI, 1.80–10.30) and 8.97 (95%CI, 4.00–20.0), respectively. Independent factors associated death were headache and age of 50 years or older for dengue; and headache, nausea, back pain, intense arthralgia, age 0–9 years or 40 years and older, and male sex for chikungunya. The ratio between mortality rates revealed that the time to death from dengue was 2.1 times faster than that from chikungunya (95%CI, 1.57–2.72).

Conclusions: The time to death was shorter in patients with dengue than in those with chikungunya disease. This study reinforces the need for faster and more effective decision-making in public health services to enhance patient outcomes and minimize mortality.

Keywords: Dengue. Chikungunya fever. Death. Epidemiology. Survival.

INTRODUCTION

Arboviruses are a growing public health problem worldwide, mainly because of their potential to cause extensive epidemics, affecting numerous individuals and resulting in severe morbidities including neurological, joint, and hemorrhagic manifestations¹. Mortality due to chikungunya has been lower than that of a typical epidemic². Between 2002 and 2014, there were dengue epidemics with numerous severe cases that resulted in death in children and older adults³.

During an epidemic, the rapid transmission of chikungunya virus (CHIKV) can overload surveillance services, resulting in difficulties in analyzing and identifying risk factors for death among individuals with chikungunya⁴. The simultaneous circulation of dengue virus (DENV) and CHIKV in Brazil makes it more difficult to characterize deaths related to these arboviruses. The relative contribution of dengue and chikungunya to mortality is unknown. Moreover, identification of more precise characteristics to differentiate between dengue and chikungunya is warranted.

Factors associated with the risk of severe chikungunya include nephritis, cardiac arrhythmias, diabetes, and advanced age^{5,6}. People with advanced age or chronic diseases have a higher risk of developing severe dengue and a higher risk of death³. However, there is no consensus regarding which factors are associated with the highest risk of death from these arboviruses. The lack of characteristic manifestations of these two arboviruses also contributes to difficulties in determining the cause of death, especially in the absence of an epidemic when the mortality rate is low.

In 2017, the Northeast region of Brazil had the highest number of dengue (84,051 cases; 35,2%) and chikungunya (141,363 cases; 76,6%) cases relative to the total number of cases nationwide (239,076 dengue cases and 184,458 chikungunya cases)⁷. Although all federal units register autochthonous transmission of CHIKV, the incidence and mortality are concentrated in the states of Northeast Brazil⁸.

In 2015, Ceará was the most affected state in Northeastern Brazil (62 deaths), and Pernambuco was the state with the second highest number of confirmed dengue deaths (20 cases)⁹. Among fatal cases, a positive laboratory diagnosis, immunohistochemistry for the antigen, detection of serum immunoglobulin M (IgM) antibodies using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and virus detection through reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for any of the arboviruses cannot definitively confirm the specific

arbovirus responsible for death¹⁰. Therefore, a thorough investigation of other factors that may be involved in DENV or CHIKV infection is necessary. The objective of this study was to investigate the factors associated with death from dengue and chikungunya during the first chikungunya epidemic after the introduction of CHIKV to the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. Our results may contribute to the characterization of risk factors for death, describe the time to death in dengue and chikungunya, provide evidence for the biological and clinical characteristics associated with death, and contribute to the development of new strategies for the prevention and control of arbovirus-related deaths.

METHODS

Study design and location

A retrospective cohort study was conducted from 2015 to 2018 to investigate the factors associated with deaths from dengue and chikungunya during the first chikungunya epidemic after the introduction of CHIKV to the state of Pernambuco. Pernambuco is in the Northeastern region of Brazil, with an area of 98,146,315 km², including 184 municipalities and the state district of the island of Fernando de Noronha. In 2021, the estimated population was 9,674,793 and the population density was 89.62 inhabitants/km² ^{11,12}. There are 12 health authorities distributed across four state macro-regions: Metropolitan: I, II, III, XII; Agreste: IV and V; Hinterland: VI, X, XI; Vale do São Francisco and Araripe: VII, VIII, and IX. These regions comprise geographically contiguous municipalities with similar cultural, economic, and social identities, and shared communication and transport networks¹².

Study population

The study population consisted of all confirmed cases of dengue and chikungunya in the state of Pernambuco registered in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) and the Mortality Information System (SIM) of the Executive Secretariat of Health Surveillance in the State of Pernambuco Health Department from 2015 to 2018. Initially, a search was conducted for deaths due to dengue and chikungunya in the SINAN and SIM databases. Those who met the inclusion criteria were included in the study. Subsequently, cases were obtained only from SINAN, due to the overestimation of deaths using SIM. Confirming or disregarding a death registered in SINAN requires a comprehensive home and hospital investigation, and is dependent on complementary information regarding the epidemiological and clinical aspects of the patient. Standardized instruments were used for the investigation, namely the Arbovirus Death Investigation Report – Medical Records (Hospital) and the Arbovirus Death Investigation Report – Interview (Home), both of which were used by the Arbovirus Surveillance Management of the Executive Secretariat of Health Surveillance at the State of the Pernambuco Health Department. These data supported case discussions by the State Discussion Committee for Deaths by Dengue and Other Arboviruses, enabling the committee to confirm or disregard deaths reported in SINAN. The data were cleaned, and duplicates and cases with incomplete records were excluded.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were all deaths with infection confirmed by positive visceral samples for DENV or CHIKV using RT-PCR or immunohistochemistry, IgM serum antibody detection using ELISA, or positive blood test for DENV or CHIKV using RT-PCR, and clinical and epidemiological criteria. The inclusion criteria for controls were serum IgM antibody detection using ELISA, virus detection using RT-PCR, or clinical and epidemiological criteria, with favorable outcomes (survivors). The exclusion criteria were

records from home and hospital investigation reports with incomplete information or missing data in SINAN.

Variables and statistical analysis

To define the variables, the criteria for the differential diagnosis between DENV and CHIKV infection were described in the Protocol for the Investigation of Deaths by Urban Arboviruses in Brazil (DENV, CHIKV, and Zika virus) from the Ministry of Health¹³ and characteristics reported in the literature were used⁴.

Pearson's chi-square test was used to compare characteristics between groups. Odds ratios (OR) were calculated for age group and sex. Pearson's chi-square tests were performed using Epi Info for Windows version 7.2. Logistic regression was used to identify independent risk factors. The variables with a statistical significance level of $p < 0.05$ and a significant OR were retained in the final multivariable logistic regression model. The logistic regression analyses were performed using Stata (version 14.2; StataCorp, College Station, Texas, USA).

The Kaplan–Meier method was used to perform survival analysis and plot survival curves¹⁴ based on the time interval from onset of infection to death¹⁵. The log-rank test was performed to compare survival between groups, with statistical significance of $p < 0.001$. The log-rank test is used to compare the survival curves between two or more groups¹⁴. Factors associated with deaths in the two groups (dengue and chikungunya) were evaluated using the chi-square test¹⁵. Hazard ratios (HRs) were estimated with 95% confidence intervals (CIs). The HR, which can be interpreted as the relative risk of the occurrence of an event as a function of time, was used to calculate the ratio between the dengue and chikungunya mortality rates. HRs were calculated using Cox proportional hazards regression^{16,17,18}. The Kaplan–Meier and Cox regression analyses were performed using Stata (version 14.2; StataCorp, College Station, Texas, USA).

Ethical issues

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Access to the raw data used in this research was authorized by the Executive Secretariat of Health Surveillance in the State of Pernambuco Health Department, and was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco (Resolution 466/2012). The Research Ethics Committee waived the requirement for informed consent owing to the use of secondary data. The data used in this study were anonymized before use.

RESULTS

During the study period, 227 deaths due to arbovirus infections were reported, with 100 deaths from dengue and 127 deaths from chikungunya. A total of 122,970 patients with confirmed dengue and 35,758 with confirmed chikungunya survived.

For the analysis of signs, symptoms, and pre-existing diseases, 16 dengue deaths, 79,287 dengue survivors, 9 chikungunya deaths, and 19,450 chikungunya survivors were excluded because they did not have complete information. A total of 84 dengue deaths and 43,683 dengue survivors and 118 chikungunya deaths and 16,308 chikungunya survivors were included in the analysis.

Description of deaths from dengue and chikungunya

The case fatality rates of dengue and chikungunya were 0.08% and 0.35%, respectively. Deaths predominated in men aged 60 years or older for both dengue (51%) and chikungunya (55%). Moreover, deaths predominated among non-white individuals. These

deaths were predominantly laboratory confirmed as being caused by DENV or CHIKV infection. More than 80% of the deaths from dengue and chikungunya occurred among residents of the metropolitan health macro-region, covering the I, II, III, and XII health regions of the state of Pernambuco, with the majority of municipalities having populations over 500,000 (**Table 1**).

Dengue analysis

Individuals aged 60 years or older were approximately nine times more likely to die from dengue (OR, 8.97; 95%CI, 4.00–20.10) than those in the reference age group (10 to 19 years). The risk of death was also significantly elevated in the 50–59 years age group (OR, 4.30; 95%CI, 1.80–10.30). The risk of death from dengue was significantly higher in males than in females (OR, 1.57; 95%CI, 1.06–2.32). Dengue survivors were most likely to be aged 20 to 29 years (19%), and female (60%). (**Table 2**).

The signs and symptoms significantly associated with death included headache, vomiting, diabetes, hematologic disease, chronic kidney disease, and arterial hypertension (**Table 3**).

The multivariable analysis showed that factors associated with death from dengue included headache (OR 3.60, 95%CI, 2.31–5.62), age of 50 to 59 years (OR, 2.53; 95%CI, 1.28–4.98) and 60 years or older age (OR, 5.69; 95%CI, 3.51–9.22) (**Table 4**).

Chikungunya analysis

Individuals aged 60 years or older were approximately 80 times more likely to die from chikungunya (OR, 78.72; 95%CI, 10.93–566.90) than those in the reference age group (20–29 years). Compared with the reference aged group, the risk of death from chikungunya was also significantly increased in the 0 to 9 years (OR, 30.85; 95%CI, 4.12–231.22), 40 to 49

years (OR, 13.83; 95%CI, 1.80–106.41), and 50 to 59 years (OR, 27.63; 95%CI, 3.70–206.48) age groups. The risk of death from chikungunya was significantly higher in males than in females (OR, 2.13; 95%CI, 1.50–3.03). Chikungunya survivors were most likely to be aged 20 and 39 years (34%) and female (63%) (**Table 2**).

The signs and symptoms that were significantly associated with death included headache, vomiting, nausea, back pain, arthritis, severe arthralgia, diabetes, liver disease, chronic kidney disease, hypertension, and dyspepsia (**Table 3**).

The independent factors associated with death from chikungunya were headache (OR, 2.03; 95%CI, 1.35–3.07), nausea (OR, 4.55; 95%CI, 2.18–9.47), back pain (OR, 2.14; 95%CI, 1.13–4.04), intense arthralgia (OR, 2.73; 95%CI, 1.83–4.07), age 0 to 9 years (OR, 5.34; 95%CI, 2.22–12.82), 40 to 49 years (OR, 3.85; 95%CI, 1.47–10.08), 50 to 59 years (OR, 9.70; 95%CI, 4.19–22.50), or 60 years or older (OR, 23.54; 95%CI, 11.11–49.86); and male sex (OR, 2.44; 95%CI, 1.68–3.55), as shown in **Table 4**.

Survival analysis

The Kaplan–Meier survival curve indicated that the time to death was shorter among individuals who died from dengue than in those who died from chikungunya, and that the risk of death within 10 days of onset was significantly higher in those who died from dengue (log-rank: $p < 0.001$) (**Figure 1**). The hazard ratio, revealed that among individuals with arbovirus infections, those with dengue were more than twice as likely to die than those with chikungunya (HR, 2.1; 95%CI, 1.57–2.72).

DISCUSSION

This study included a large sample of individuals with arbovirus infections. The mortality rate was less than 1% for both dengue (0.08%) and chikungunya (0.35%). This result is consistent with the findings of a recent study conducted in Ceará State, Northeastern Brazil, in which the reported chikungunya mortality rate was 0.21%⁴. Our data showed that the mortality rate due to chikungunya was approximately four times higher than that due to dengue.

In CHIKV infection, mortality increased progressively from the age of 40 years, and was also elevated in children aged 0 to 9 years. In DENV infection, mortality increased from the age of 50 years. Consistent with the literature, the highest risk of death in CHIKV infection was among people over 60 years of age^{2,4,19-23}. However, our results highlight a high risk of death from CHIKV infection among children and that mortality appeared to increase progressively every decade after the age of 40 years, with a peak after 60 years. We also found that the mortality risk associated with dengue was higher after 50 years of age.

Headache was an independent prognostic factor associated with death from dengue. In contrast, the independent prognostic factors associated with death from chikungunya included headache, nausea, back pain, and intense arthralgia. These data suggest that patients with chikungunya who present with headache, nausea, back pain, and intense arthralgia should receive greater attention because they are more likely to experience a fatal outcome. The risk of death from dengue was also higher in males than in females. A retrospective study conducted in Northern India showed that dyspnea, leukocytosis, and acute kidney injury were significantly associated with mortality due to dengue²⁴. Although we did not analyze all these factors due to the limitations of the information collected, it is important to note that these

associations may be influenced by other factors as well as by host immunity²⁵. In our study, the only symptom that was independently associated with death in dengue was headache.

In this study, headache, nausea, back pain, and intense arthralgia were associated with deaths from dengue and chikungunya. This may be because people with these symptoms are more likely to seek medical care. Most patients with CHIKV infection are symptomatic²⁶ and it is important to provide healthcare and treatment without delay to optimize patient outcomes and reduce the risk of death.

Among those with fatal infections, the time to death was shorter in those with dengue than in those with chikungunya, although the case fatality rate of chikungunya was higher than that of dengue. These findings, defy the conventional view that the greatest impairment in chikungunya occurs in the chronic phase, with manifestations of arthritis that can persist for months or years²⁷. Although chronic inflammatory rheumatism occurs in approximately 25% of chikungunya cases and 14% to chronic arthritis occurs in 14% of chikungunya cases²⁸, our findings highlight the urgent need to review clinical protocols for the early detection and management of potentially severe cases to prevent disease progression to death.

The key limitations of this study are related to its design. We used secondary data from official notification records. However, some potentially relevant information was not available. Information on previous infections with another DENV serotype was not available. Hence, we could not analyze this variable, although it may have contributed to mortality. Furthermore, surveillance services in Brazil are slow to identify deaths; consequently, data on CHIKV deaths in Brazil may have been underestimated²⁹.

CONCLUSIONS

Advanced age and male sex were associated with higher mortality rates in both dengue and chikungunya. Multivariable regression analysis, adjusted for age and sex, showed that headache was an independent prognostic factor associated with death from dengue. In contrast, headache, nausea, back pain, and intense arthralgia were signs of severity that were independent prognostic factors associated with death from chikungunya. Other independent factors associated with death from dengue were age 50 years and older, and those of deaths from chikungunya were age from 0 to 9 years or 40 years and older, and male sex. Hence, these data may be used to characterize deaths caused by DENV and CHIKV infection. Although the case fatality rate was lower in patients with dengue than in those with chikungunya, the time from onset to death was shorter in fatal cases of dengue than in fatal cases of chikungunya. To our knowledge, this study is the first to report this finding. By identifying the factors associated with death, these findings may contribute to the classification of the characteristics of infections caused by these arboviruses and the development of new strategies to prevent arbovirus infections and minimize mortality.

References

1. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saude Publica*. 2017;51(30):1-6.
2. Freitas ARR, Cavalcanti L, Von Zuben AP, Donalisio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr*. 2017:PMC5731794. Available from: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884>.
3. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue/Descrição da Doença. [cited 2021 Dec 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>.

4. Silva Junior GBD, Pinto JR, Mota RMS, Pires Neto RDJ, Daher EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(4):221-26.
5. Cavalcanti LPG, D'angelo SM, Lemos DRQ, Barreto FKA, Siqueira AM, Miyajima F. Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(1):63-65.
6. Patel DM, Patel MV, Sharma KH, Patel GR, Patel MB, Shah VV. Post Chikungunya Chronic Arthritis: Systemic Inflammatory Status Triggering Acute Coronary Syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(3):229-33.
7. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Volume 49 N° 2 - 2018. ISSN 2358-9450. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>.
8. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. [cited 2020 Feb 07]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a1b6bd62980440cf9bbdf7d271769a7e.pdf.
9. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Volume 46, N° 44 - 2015. ISSN 2358-9450. [cited 2020 Jan 15]. Available online: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>.

10. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco – SES/PE. Boletim Arboviroses. Casos e óbitos de dengue, chikungunya e zika. Monitoramento dos índices de infestação. Período de referência: SE 17, 2020. [cited 2020 Set 20]. Available online: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_09b6dfc307e240c6b3d7dc358aa86028.pdf.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pernambuco. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. [cited 2021 Aug 03]. Available online: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>.
12. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Promoção, Monitoramento e Avaliação da Vigilância em Saúde. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [cited 2019 Nov 11]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a37ccb5238d342a08a2058d48086225c.pdf.
13. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de investigação de óbitos por Arbovírus urbanos no brasil – dengue, Chikungunya e zika. Brasília, 13 de junho de 2016. [cited 2019 Set 19]. Available online: https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_5fd9b079add34e76ae67b577ae9e2ec2.pdf.
14. Ferreira JC, Patino CM. O que é análise de sobrevida e quando devo utilizá-la? J Bras Pneumol. 2016;42(1):77-77.
15. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. Cad. Saúde Pública. 2002;18(3):579-94.
16. Streiner DL. Stayin'alive: an introduction to survival analysis. Can J Psychiatry. 1995;40(8):439-44. PMID:8681267.
17. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. J Vasc Bras. 2017;16(2):88-91.
18. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. BMJ. 1998;317(7156):468-9.

19. Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC, Sampaio VS, Passos RA, Costa CF, et al. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(8):1-10.
20. Getahun A, Batikawai A, Nand D, Khan S, Sahukhan A, Faktaufon D. Dengue in Fiji: epidemiology of the 2014 DENV-3 outbreak. *Western Pac Surveill Response J*. 2019;10(2):31-38.
21. Huang CC, Hsu CC, Guo HR, Su SB, Lin HJ. Dengue fever mortality score: A novel decision rule to predict death from dengue fever. *J Infect*. 2017;75(6):532-40.
22. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):232.
23. Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Amancio RT, Brasil PEAA. Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e04312019.
24. Baitha U, Halkur Shankar S, Kodan P, Singla P, Ahuja J, Agarwal S, et al. Leucocytosis and early organ involvement as risk factors of mortality in adults with dengue fever. *Drug Discov Ther*. 2021;14(6):313-18.
25. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;(2):16055.
26. Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):585–9.
27. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68(12):1849-58.

28. Lima ECB, Montarroyos UR, Magalhães JJF, Dimech GS, Lacerda HR. Survival analysis in non-congenital neuro-logical disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop*, 2020;62:e69.
29. Cavalcanti GLP, Freitas ARR, Brasil P, Cunha RVD. Vigilância das mortes por arbovírus no Brasil: da dengue à chikungunya. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;(8):583-85.

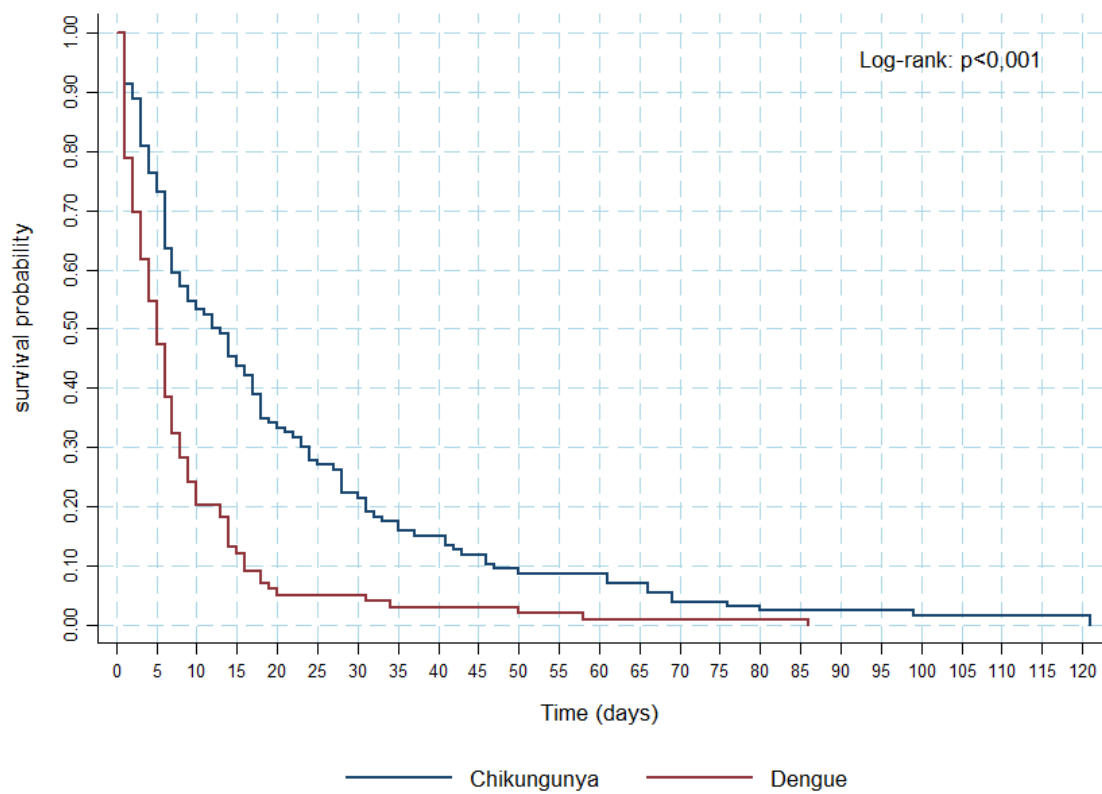


FIGURE 1: Time to death among patients who died from dengue and chikungunya.

TABLE 1: Characteristics of patients who died from dengue and chikungunya.

Variable	Dengue		Chikungunya	
	n ^a	%	n ^b	%
Age group (years)				
0 to 9	8	8	18	14
10 to 19	7	7	3	2
20 to 29	11	11	1	1
30 to 39	7	7	4	3
40 to 49	11	11	12	9
50 to 59	18	18	19	15
60 +	38	38	70	55
Sex				
Male	51	51	70	55
Female	49	49	57	45
Race/skin color^c				
White	23	32	17	28
No-white	49	68	43	72
Confirmation criterion				
Laboratory	84	84	90	71
Epidemiological-clinical	16	16	37	29
Health macro-region				
Metropolitan	85	85	110	87
Agreste	14	14	12	10
Hinterland	0	0	4	3
Vale do São Francisco and Araripe	1	1	0	0
Population				
500,000	95	95	109	85.8
100,000–1,500,000	5	5	13	10.2
50,000–100,000	0	0	5	3.9
20,000–50,000	0	0	0	0.0
<20,000	0	0	0	0.0

^a Deaths from dengue = 100;^b Deaths from chikungunya = 127^c Race/skin color: total for dengue = 72; total for chikungunya = 60

TABLE 2: Association between age group, sex, and death from dengue or chikungunya.

Variable	Deaths n ^a (%)	Survivors n ^b (%)	OR ^c	95%CI ^d
Dengue				
Age group (years)				
0 to 9	8 (8)	18,367 (15)	1.23	0.44–3.38
10 to 19	7 (7)	19,714 (16)	1.00 (ref)	—
20 to 29	11 (11)	23,106 (19)	1.34	0.52–3.46
30 to 39	7 (7)	21,473 (17)	0.92	0.32–2.62
40 to 49	11 (11)	16,599 (13)	1.87	0.72–4.81
50 to 59	18 (18)	11,782 (10)	4.30	1.80–10.30
60 +	38 (38)	11,929 (10)	8.97	4.00–20.10
Sex^e				
Male	51 (51)	48,951 (40)	1.57	1.06–2.32
Female	49 (49)	73,881 (60)	1.00 (ref)	—
Chikungunya				
Age group				
0 to 9	18 (14)	3,644 (10)	30.85	4.12–231
10 to 19	3 (2)	4,409 (12)	4.25	0.44–40.87
20 to 29	1 (1)	6,246 (17)	1.00 (ref)	—
30 to 39	4 (3)	6,191 (17)	4.03	0.45–33.12
40 to 49	12 (9)	5,419 (15)	13.83	1.80–106
50 to 59	19 (15)	4,295 (12)	27.63	3.70–206
60 +	70 (55)	5,554 (16)	78.72	10.93–567
Sex^f				
Male	70 (55)	13,044 (36)	2.13	1.50–3.03
Female	57 (45)	22,699 (63)	1.00 (ref)	—

Pearson's chi-square test

^a Deaths from dengue = 100; deaths from chikungunya = 127^b Survivors from dengue = 122,970; survivors from chikungunya = 35,758^cOR = odds ratio^d95%CI = 95% confidence interval^e Missing data: 138 Survivors^f Missing data: 15 Survivors

TABLE 3: Signs, symptoms, and pre-existing diseases of patients with dengue and chikungunya according to their survival status.

Variable	Deaths n ^a (%)	Survivors n ^b (%)	p
Dengue			
Fever	72 (86)	38,918 (89)	0.321
Myalgia	48 (57)	29,002 (66)	0.073
Headache	36 (43)	30,851 (71)	<0.001
Rash	19 (23)	15,109 (35)	0.021
Vomiting	37 (44)	10,344 (24)	<0.001
Nausea	18 (21)	13,216 (30)	0.078
Back pain	9 (11)	5,227 (12)	0.724
Conjunctivitis	1 (1)	1,395 (3)	0.297
Arthritis	9 (11)	3,021 (7)	0.171
Intense arthralgia	29 (35)	13,647 (31)	0.517
Petechiae	6 (7)	3,307 (8)	0.882
Leucopenia	2 (2)	1,172 (3)	0.864
Positive tourniquet test	2 (2)	718 (2)	0.596
Retro-orbital pain	8 (10)	5,475 (13)	0.405
Diabetes	8 (10)	239 (1)	<0.001
Hematologic disease	2 (2)	124 (0)	<0.001
Liver disease	1 (1)	113 (0)	0.094
Chronic kidney disease	2 (2)	75 (0)	<0.001
Hypertension	8 (10)	543 (1)	<0.001
Dyspepsia	0 (0)	146 (0)	0.596
Chikungunya			
Fever	103 (87)	14,636 (90)	0.381
Myalgia	69 (58)	9,525 (58)	0.988
Headache	45 (38)	9,761 (60)	<0.001
Rash	47 (40)	5,887 (36)	0.400
Vomit	34 (29)	3,217 (20)	0.014
Nausea	10 (8)	3,626 (22)	<0.001
Back pain	14 (12)	3,277 (20)	0.026
Conjunctivitis	4 (3)	818 (5)	0.420
Arthritis	29 (25)	2,471 (15)	0.005
Intense arthralgia	73 (62)	12,242 (75)	<0.001
Petechiae	5 (4)	673 (4)	0.952
Leucopenia	3 (3)	303 (2)	0.584
Positive tourniquet test	1 (1)	98 (1)	0.730
Retro-orbital pain	6 (5)	1,162 (7)	0.390
Diabetes	13 (11)	198 (1)	<0.001
Hematologic disease	0 (0)	37 (0)	0.604
Liver disease	4 (3)	74 (0)	<0.001
Chronic kidney disease	7 (6)	40 (0)	<0.001
Hypertension	27 (23)	418 (3)	<0.001
Dyspepsia	2 (2)	56 (0)	0.014

Pearson's chi-square test

^a Deaths from dengue = 84; deaths from chikungunya = 118^b Survivors from dengue = 43,683; survivors from chikungunya = 16,308

TABLE 4: Factors associated with deaths among patients with dengue and chikungunya.

Variable	OR ^a	95%CI ^b	p ^c
Dengue^d			
Signs, symptoms and pre-existing diseases			
Headache	3.60	2.31–5.62	<0.001
Age group (years)			
50 to 59	2.53	1.28–4.98	0.007
60+	5.69	3.51–9.22	<0.001
Chikungunya^e			
Signs, symptoms and pre-existing diseases			
Headache	2.03	1.35–3.07	<0.001
Nausea	4.55	2.18–9.47	<0.001
Back pain	2.14	1.13–4.04	0.020
Intense arthralgia	2.73	1.83–4.07	<0.001
Age group (years)			
0 to 9	5.34	2.22–12.82	<0.001
40 to 49	3.85	1.47–10.08	0.006
50 to 59	9.70	4.19–22.50	<0.001
60+	23.54	11.11–49.86	<0.001
Sex			
Male	2.44	1.68–3.55	<0.001

Multivariable logistic regression

^aOR = odds ratio^b95%CI = 95% confidence interval^cp= Significant p<0.05.^dDeaths from dengue = 84; survivors from dengue = 43,683^eDeaths from chikungunya = 118; survivors from chikungunya = 16,308

* Adjusted for age group and sex

APÊNDICE B - A spatial analysis of co-circulating dengue and chikungunya virus infections during an epidemic in a region of Northeastern Brazil

Marcela Franklin Salvador de Mendonça ^{a,*}, Amanda Priscila de Santana Cabral Silva ^{b,c}, Heloísa Ramos Lacerda ^a

^a Departamento de Medicina Tropical, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Bloco A Térreo, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitaria, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil

^b Centro Acadêmico Vitória, Núcleo de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, Pernambuco, Brazil

^c Departamento de Saúde Coletiva, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Aggeu Magalhaes, Recife, Pernambuco, Brazil

Abstract

The aim of this study was to describe, through spatial analysis, the cases of arboviruses (dengue and chikungunya), including deaths, during the first epidemic after the circulation of the chikungunya virus (CHIKV) in the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. This was an ecological study in both Pernambuco and the state capital, Recife, from 2015 to 2018. The odds ratios (OR) were estimated, and the statistical significance was considered $p \leq 0.05$. For the spatial analysis, Kulldorff's space-time scan statistics method was adopted to identify spatial clusters and to provide the relative risk (RR). In order to assess the significance at a level of $p < 0.01$ of the model, the number of Monte Carlo replications was 999 times. To perform the scan statistics we used the Poisson probability model, with a circular scanning window; annual temporal precision and retrospective analysis. A total of 227 deaths and 158728 survivors from arboviruses was reported during the study period, with 100 deaths from dengue and 127 from CHIKV. The proportion of deaths from dengue was 0.08% and from chikungunya was 0.35%. The proportion of all those infected (deaths plus survivors) with dengue was 77.42% and with chikungunya was 22.58%. Children aged 0 to 9 years were around 3 times more likely to die than the reference group (OR 2.84; CI95% 1.16-5.00). From the age of 40, the chances of death increased significantly: 40-49 (OR 2.52; CI95% 1.19-5.29), 50-59 (OR 5.55; CI95%

2.76-11.17) and 60 or more (OR 14.90; CI95% 7.79-28.49). Males were approximately twice as likely to die as females (OR 1.77; CI95% 1.36-2.30). White-skinned people were less likely to die compared to non-white (OR 0.60; CI95% 0.41-0.87). The space-time analysis of prevalence in the state of Pernambuco revealed the presence of four clusters in the years 2015 and 2016, highlighting the Metropolitan Macro-region with a relative risk=4 and the Agreste and Hinterland macro-regions with a relative risk=3.3. The spatial distribution of the death rate in the municipality of Recife smoothed by the local empirical Bayesian estimator enabled a special pattern to be identified in the southwest and northeast of the municipality. The spatiotemporal analysis of the death rate revealed the presence of two clusters in the year 2015. In the primary cluster, it may be noted that the aforementioned aggregate presented a RR=7.2, and the secondary cluster presented a RR=6.0. The spatiotemporal analysis with Kulldorff's space-time scan statistics method, proved viable in identifying the risk areas for the occurrence of arboviruses, and could be included in surveillance routines so as to optimize prevention strategies during future epidemics.

Keywords: Dengue. Chikungunya Fever. Epidemiology. Epidemic. Spatial Analysis. Poisson Distribution.

1. INTRODUCTION

Dengue and chikungunya constitute serious public health problems worldwide, mainly due to the potential of causing extensive epidemics (Donalisio et al. 2017). Over recent decades, there has been a large increase in the incidence of dengue, with around half the world's population at risk of contracting the disease (WHO, 2021). Chikungunya had previously mainly occurred in Africa, Asia and the Indian subcontinent. However, after a large outbreak in 2015 that reached several countries in the region of the Americas, sporadic outbreaks have been observed elsewhere (WHO, 2021).

Dengue is one of the leading causes of death throughout Latin American countries (WHO, 2021), and mortality due to chikungunya virus (CHIKV) infection in epidemic periods has increased significantly (Freitas et al. 2017). In Brazil, chikungunya currently occurs in all the federal states, with a concentration of cases and deaths in the states of the Northeastern region (Brasil. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2, 2017). In 2015, the year after CHIKV entered Brazil, Pernambuco

was one of the states that reported the highest number of laboratory-confirmed cases of arboviruses (Brasil. Boletim Epidemiológico, 2015).

The impact of arboviruses on morbidity and death rates has intensified to the extent that widespread epidemics presuppose a large number of affected individuals, thereby bringing implications for the health services, especially when faced with a lack of treatment, vaccines and other effective prevention and control measures (Donalisio et al., 2017).

In order to support prevention policies for diseases and health risks to public health, spatial analysis has been included as an important tool to enable the visualization of spatial patterns of a phenomenon through the construction of maps, even with sparse data (Best et al. 2005), and of mapping risk factors on a population level (Bailey, 2001; Bailey et al. 2005). Identifying and prioritizing areas with significant numbers of arbovirus cases using the Kulldorff's space-time scan statistics method enables the reorientation of surveillance actions and more effective vector control.

Thus, the aim of this study was to describe, based on spatial analysis, the cases of arboviruses (dengue and chikungunya), including deaths, during the first epidemic after chikungunya virus circulated in the state of Pernambuco, Northeastern Brazil.

2. METHODS

2.1. Study type and area

An ecological study was conducted in the state of Pernambuco and in the municipality of Recife from 2015 to 2018. The state of Pernambuco is located in the Northeastern Region of Brazil, with a territorial extension of 98,146,315 km², containing 184 municipalities, plus the state district of the island of Fernando de Noronha. In 2021, there was an estimated population of 9,674,793, and a population density of 89.62 inhab/km² (Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021; Secretaria Estadual de Saúde, 2016). There are 12 Health Authorities spread across 4 state macro-regions. The regions are geographically made up of bordering municipalities with similar cultural, economic and social identities, sharing communication and transport networks (Secretaria Estadual de Saúde, 2016).

The municipality of Recife, the state capital of Pernambuco, is divided into 94 districts, grouped into 6 political-administrative regions (RPAs) (Brazil. Secretaria de

Saúde do Recife, 2014). In 2021, the municipality had an estimated population of 1,661,017 spread across a territory of 218,843 km² and a population density of 7,039.64 inhab/km² (Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

2.2. Study population and data source

The study population consisted of all confirmed infected individuals, which led or not to death, residing in the state of Pernambuco, registered on the Notifiable Diseases Information System (SINAN) and the Mortality Information System (SIM) of the Executive Secretariat of Health Surveillance – at the State of Pernambuco Health Department, from 2015 to 2018.

Initially, a search was conducted for deaths from dengue and chikungunya on the SINAN and SIM. Those which met the inclusion and exclusion criteria were selected for the study. It was subsequently decided to work with deaths obtained from SINAN due to the overestimation of deaths on SIM, since confirming or discarding deaths depends on a comprehensive home and hospital investigation, and on complementary information regarding the epidemiological clinical aspects of the patient. For this investigation, standardized instruments were used: the Arbovirus Death Investigation Report – Medical Records (Hospital) and the Arbovirus Death Investigation Report – Interview (Home), both used by the Arbovirus Surveillance Management of the Executive Secretariat of Health Surveillance at the State of Pernambuco Health Department. All these data supported case discussion at the State Discussion Committee for Deaths by Dengue and other Arboviruses, for confirming or discarding in SINAN. Data cleansing was undertaken, whereby duplicates and cases with incomplete records were excluded.

The inclusion criteria for deaths were confirmed with viscera samples for dengue and chikungunya by RT-PCR and/or immunohistochemistry searching for antigens, or with IgM serum antibody detection by ELISA or virus detection by means of RT-PCR, or by clinical epidemiological criteria. Inclusion criteria for survivors were either serum IgM antibody detection by ELISA or virus detection by RT-PCR, or by clinical epidemiological criteria with favorable outcomes (survivors). Exclusion criteria for deaths and survivors were medical records with incomplete information contained in home and hospital investigation reports, as well as on SINAN.

Death from dengue was considered that which met the criteria for defining a confirmed case and death as a result of dengue (Brasil. Secretaria de Vigilância em

Saúde, 2016), and which was discussed at the State Discussion Committee for Deaths by Dengue and other Arboviruses. Death from chikungunya was considered that which met the criteria for defining a confirmed case and death as a result of chikungunya (Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2016), and which was discussed in the State Discussion Committee for Deaths by Dengue and other Arboviruses.

It may be considered that a higher number of referral health services and easier access to these services in areas with a large population may predispose to less underreporting of cases.

2.3. Data analysis and the space-time scan technique

The characteristics of the infected individuals were described: age group, sex, race-skin color, criteria for confirming the diagnosis, health authority macro-regions of the infected individuals and the population size of the municipalities. These characteristics were investigated because they are considered in the criteria for the differential diagnosis between dengue and chikungunya described in the Health Ministry Protocol for the Investigation of Deaths by Urban Arboviruses in Brazil – Dengue, Chikungunya and Zika. They are also the crucial characteristics for differentiating and the associated factors between the two arboviruses, according to the Brazilian Health Ministry and literature (Brasil. Secretaria de vigilância em saúde, 2016; Silva Junior et al. 2019).

The health authority macro-regions and population size were chosen due to the distribution of health services in Pernambuco and Recife, which differ in terms of the number of services offered to the population (whereby the quantity and quality of services is higher in places with larger populations), level of care (primary, secondary or tertiary) and population's accessibility to these services. All these factors directly influence the diagnosis, treatment and reporting of health problems in Brazil.

Another reason for considering these variables was the completeness of the records. Cases were only investigated that had been discussed in the State Committee for the Discussion of Deaths from Dengue and other Arboviruses, in order to confirm or discard infection and deaths in SINAN. Other determinants may also be relevant, however it was necessary to exclude characteristics with incomplete information contained in the home and hospital investigation forms as well as in SINAN, which would have made more robust analyzes impossible.

To verify possible associations between the categorical variables, the chi-square test for trend was used. The odds ratios (OR) were estimated, and the statistical significance was considered as $p \leq 0.05$. Logistic regression was used to investigate independently associated factors. All factors that showed statistical significance, $p \leq 0.05$, in the univariate analysis were included in the logistic regression analysis. Statistical analyzes were performed using Epi Info™ for Windows 7.2.

For the spatiotemporal analysis, the residential neighborhoods of municipalities in Pernambuco of all infected individuals were used as units of analysis for the prevalence of arboviruses, and for deaths, the residential neighborhoods in Recife were adopted, where most of the deaths that occurred were residents in the city (77.5%). The objective of this was to identify the existence of groups with statistical significance, which would signal the need to prioritize actions for controlling the arboviruses.

The crude prevalence and mortality rates were calculated and presented. Subsequently, considering that small populations and/or underreporting may cause variability in crude rates, local empirical Bayesian smoothing was used, which enabled the estimates of calculated coefficients to be smoothed for small (or underreported) geographic areas, thereby eliminating random fluctuations unassociated with risk (Assunção, 1998). Raw and smoothed rates were presented using choropleth maps.

Under the assumption that municipalities with higher prevalence rates and neighborhoods with higher mortality rates would form spatiotemporal clusters, it was decided to analyze the data using the space-time scanning technique. For this, the SaTScan v 9.4.4 program was used. The Kulldorff Scan method recognizes the spatial cluster that most likely violates the null hypothesis of non-clustering and identifies the primary and secondary clusters (Souza, 2019; Kulldorff, 2001).

We adapted the methodology used by Hohl et al (Hohl et al., 2020). This method finds the most likely clusters from a number of cylindrical candidate clusters. The cylinders are determined by a circular base (the spatial scanning window) which is centered on a candidate location (here the centroid of the municipality for prevalence and the centroid of neighborhoods for mortality) and that has a radius r . The height of the cylinder is determined by the temporal scanning window t . Therefore, each centroid is the center of a number of candidate clusters of differing radii and heights. We restricted the spatial and temporal scanning windows to include

25% or less of the population at-risk and 50% or less of the study period, respectively.

We compute the expected and observed numbers of cases for each cylinder and perform a maximum likelihood test with null hypothesis H_0 : "There is no difference in risk of arboviruses between the inside and outside of the cylinder", and alternative hypothesis H_A : "There is a higher risk of arboviruses inside the cylinder". We compute the number of expected cases μ using Equation (1):

$$\mu = p * \frac{C}{P} \quad (1)$$

with the population inside the cylinder p , the total number of cases (or deaths) C , and the total population P . Clusters of elevated disease risk are identified using the likelihood ratio (LR) test in Equation (2):

$$\frac{L(Z)}{L_0} = \frac{\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right)^{n_z} \left(\frac{N-n_z}{N-\mu(Z)}\right)^{N-n_z}}{\left(\frac{N}{\mu(T)}\right)^N} \quad (2)$$

with likelihood function $L(Z)$ for candidate cylinder Z , likelihood function L_0 for H_0 ; the number of cases inside the cylinder n_z ; the expected number of cases $\mu(Z)$ in cylinder Z ; the number of observed cases for the entire study area during the entire study period N ; and the total number of expected cases in the study area across all time periods $\mu(T)$. Elevated risk is indicated by a likelihood ratio greater than 1, which is the case if:

$$\left(\frac{n_z}{\mu(Z)}\right) > \left(\frac{N - n_z}{N - \mu(Z)}\right)$$

The cylinder with the highest likelihood ratio is the most likely cluster. The LR is a measure of how risk within a cylinder differs from risk outside, and typically its logarithmic transformation is reported as the log likelihood ratio (LLR). To derive statistical significance, 999 Monte Carlo simulations were computed, and clusters were reported at the 95% confidence level ($p < 0.05$). Thus, 999 likelihood ratios were computed for each cylinder, where each cylinder was a potential cluster.

To illustrate the distribution of risk inside clusters, we report choropleth maps that contain relative risk (RR), which is the risk within a county or neighborhood divided by the risk outside. Therefore, we compute Equation (3) for each within-cluster county or neighborhood:

$$RR_{cty} = \frac{\frac{c}{e}}{(C-c)/(C-e)} \quad (3)$$

with the total number of cases (or deaths) c for a given county, the number of expected cases in a county or neighborhood e , and C the number of observed cases or deaths in the Pernambuco or Recife e is computed analogous to μ in Equation (1), but using the population inside the county or neighborhood instead of population within a cylinder. Similarly, we compute the overall relative risk for the reported clusters.

2.4. Ethical issues

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Pernambuco, according to Resolution 466/2012, under CAAE number: 26904719.6.0000.5208.

3. RESULTS

3.1. The prevalence of arboviruses and spatial analysis

A total of 158728 survivors and 227 deaths from arboviruses was reported during the study period, with 100 deaths from dengue and 127 from CHIKV. The proportion of deaths from dengue was 0.08%, and from chikungunya, 0.35%. The total of confirmed cases of dengue, which survived was 122970, and of CHIKV was 35758. The proportion of all confirmed infected individuals (deaths plus survivors) of dengue was 77.42%, and that of chikungunya was 22.58%.

The prevalence of all infected individuals, deaths plus survivors, was higher in individuals aged 20 to 29 years (18.47%), followed by 30 to 39 years (17.41%) and from 10 to 19 years (15.18%). However, deaths were concentrated in those aged 60 years or older. Children aged 0 to 9 years were approximately 3 times more likely to die than the reference group (OR 2.84; CI95% 1.16-5.00). From the age of 40, the chances of death increased significantly: 40-49 (OR 2.52; CI95% 1.19-5.29), 50-59

(OR 5.55; CI95% 2.76-11.17) and 60 or more (OR 14.90; CI95% 7.79-28.49) (Table 1).

Most of the infected individuals were female (60.88%) and non-white (79.27). However, most deaths occurred in males, with around twice as many males dying than females (OR 1.77; CI95% 1.36-2.30). White-skinned people were less likely to die compared to non-white (OR 0.60; CI95% 0.41-0.87). Most of the infected individuals were confirmed with laboratory analysis (Table 1).

More than 80% of deaths from dengue and CHIKV were among residents in Regional Health Authority 1, in the state of Pernambuco, where most municipalities have a population of 500,000 or more, municipalities with large populations. The resident population of the metropolitan health authority macro-region was around 10 times more likely to die from arboviruses when compared to the reference group (OR 9.99; CI95% 1.39-71.28). Residents of municipalities with a population of 500,000 or more, were about 4 times more likely to die than the reference group (OR 3.84; CI95% 1.58-9.32) (Table 1).

Table 1. The characteristics of arbovirus Infected individuals, Pernambuco, Brazil, 2015-2018

Variable	Arboviruses (Dengue and Chikungunya)		OR ^c	p	CI95%
	Deaths N ^a (%)	Survivors N ^b (%)			
Age group					
0 to 9	26 (11.45)	22011 (13.87)	2.84	<0.001	1.16-5.00
10 to 19	10 (4.41)	24123 (15.20)	1	-	-
20 to 29	12 (5.29)	29352 (18.49)	0.98	0.892	0.42-2.28
30 to 39	11 (4.85)	27664 (17.43)	0.96	0.753	0.40-2.25
40 to 49	23 (10.13)	22018 (13.87)	2.52	0.009	1.19-5.29
50 to 59	37 (16.30)	16077 (10.13)	5.55	<0.001	2.76-11.17
60 +	108 (47.58)	17483 (11.01)	14.90	<0.001	7.79-28.49
Sex^d					
Male	121 (53.30)	61995 (39.10)	1.77	<0.001	1.36-2.30
Female	106 (46.70)	96580 (60.90)	1	-	-
Race/Skin color^e					
White	40 (30.30)	16003 (20.71)	1	-	-
Non-white	92 (69.70)	61273 (79.29)	0.60	0.006	0.41-0.87
Confirmation					
Laboratory	174 (76.65)	20188 (13.00)	21.97	<0.001	16.15-29.89
Epidemiological-clinical	53 (23.35)	135118 (87.00)	1	-	-
Health Macroregions*					
Metropolitan	195 (86.28)	101958 (64.23)	9.99	<0.001	1.39-71.28
Agreste	26 (11.50)	40039 (25.22)	3.39	0.13	0.46-24.99

Hinterland	4 (1.77)	11509 (7.25)	1.81	0.95	0.20-16.24
Vale do São Francisco and Araripe	1 (0.44)	5223 (3.29)	1	-	-
Population*					
500.000 hab. and over	204 (89.87)	81490 (56.48)	3.84	<0.001	1.58-9.32
100.000 - 500.000 hab.	18 (7.93)	53497 (37.08)	0.52	0.10	0.19-1.39
50.000 - 100.000 hab.	5 (2.20)	7670 (5.32)	1	-	-
20.000 - 50.000 hab.	0	1152 (0.80)	-	-	-
Less than 20.000 hab.	0	479 (0.33)	-	-	-

^a Deaths from dengue = 100; Deaths from chikungunya = 127
^b Survivors: dengue = 122,970; chikungunya = 35,758
^c OR=odds ratio
^d Sex - total number of survivors: dengue = 122,832; chikungunya = 35,743
^e Skin color – total number of deaths: dengue = 72; chikungunya = 60; survivors: dengue=59,888; chikungunya=17,388
 *1 missing data

Results from the multivariate analysis showed that the independent risk factors for arboviruses deaths were children aged 0 to 9 years (OR 1.90, IC95% 1.10-3.28), 50-59 (OR 2.96; CI95% 1.94-4.51), 60 or more (OR 5.74; CI95% 4.09-8.06); male (OR 1.34; IC95% 1.11-1.61), resident population of the metropolitan health authority macro-region (OR 6.88; IC95% 1.49-31.75) and residents of municipalities with a population of 500,000 or more (OR 2.83; IC95% 1.41-5.66) (Table 2).

Table 2—Factors associated with deaths for arboviruses, Pernambuco, Brazil, 2015-2018

Variable	OR ^a	p	IC95% ^b
Age group			
0 to 9	1.90	0.02	1.10-3.28
50 to 59	2.96	<0.001	1.94-4.51
60 +	5.74	<0.001	4.09-8.06
Sex			
Male	1.34	<0.001	1.11-1.61
Health Macroregions			
Metropolitan	6.88	0.009	1.49-31.75
Population			
500.000 hab. and over	2.83	0.004	1.41-5.66

^aOR = odds ratio;

^bIC 95% = confidence interval 95%;

The spatial distribution of prevalence, of all infected individuals, reveals that all municipalities in Pernambuco were affected by arboviruses during the analyzed period. There is an outstanding concentration of prevalence rates greater than 500 cases/100,000 inhabitants in municipalities located in the Metropolitan and Agreste Health Authority Macro-regions (Figures 1A and 1B).

The spatiotemporal analysis of the prevalence revealed the presence of four clusters in the years 2015 and 2016. The primary cluster, formed by just three municipalities located in the Metropolitan Macro-region, is where 23.1% of the exposed population lives and that concentrated 34.1% of the total cases during the analyzed period. It should be noted that the aforementioned aggregate presented an $RR=4.0$ (Figure 1C; Table 3). The second cluster, formed by municipalities located in the Agreste and Hinterland Macro-regions, concentrated 16.2% of the resident population, 22.5% of the cases and presented an $RR= 3.3$ (Figure 1C; Table 3).

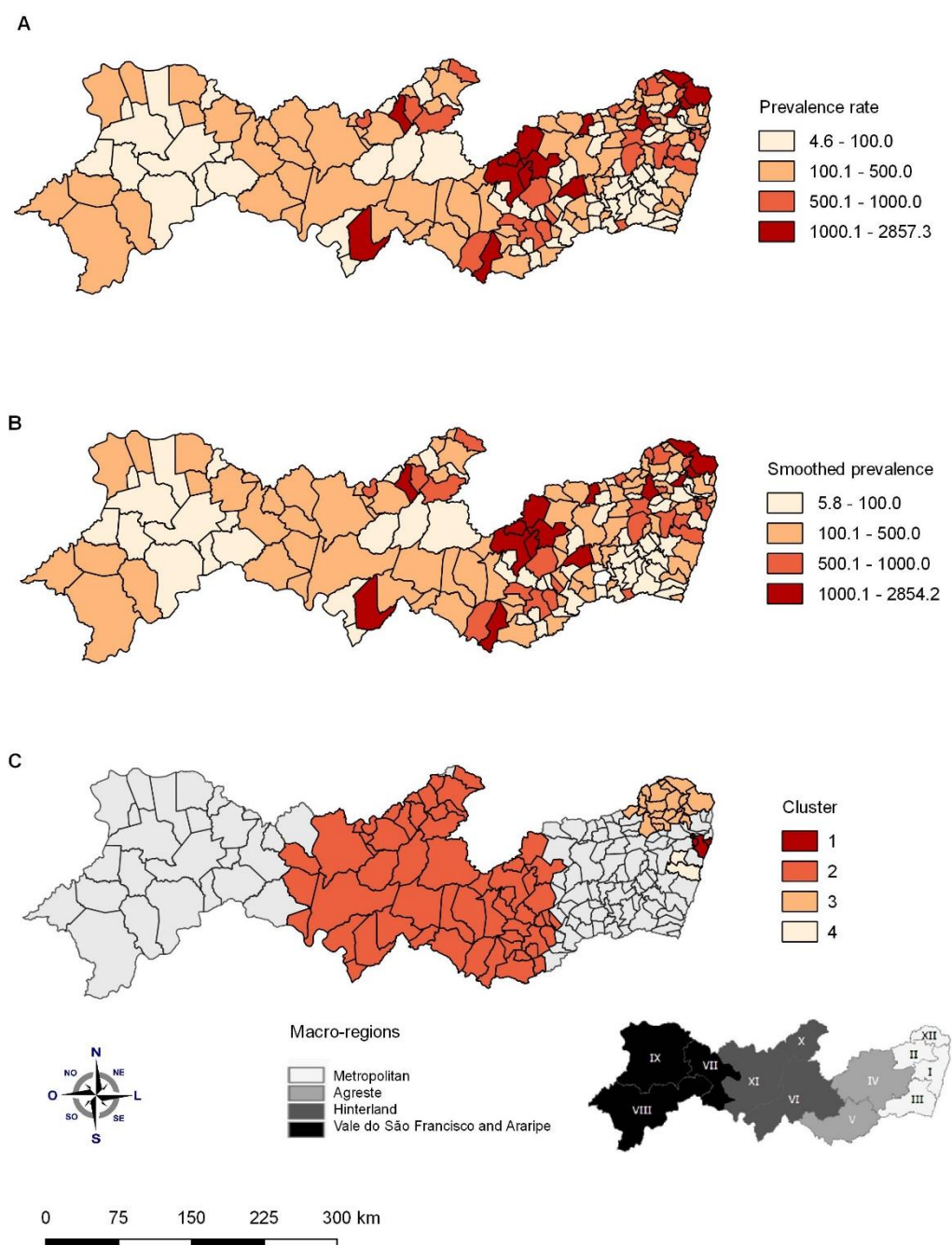


Figure 1. Prevalence of Arboviruses according to municipality of residence. Pernambuco, Brazil, 2015-2018. (A) Crude prevalence rate (per 100,000 inhab); (B) Prevalence rate smoothed by the local empirical Bayesian method (per 100,000 inhab); (C) Space-time clusters.

Table 3. Characteristics of the space-time clusters of cases and deaths by arboviruses. Pernambuco, Brazil, 2015 to 2018.

CLUSTER	Period	Nº of municipalities	Population	% Population	Observed cases	% Cases	Expected cases	Relative Risk	Likelihood ratio	P_VALUE
1	2015 - 2016	3	2174750	23.1	54061	34.1	18232	4.0	27952.3	0.000000000000000001
2	2015 - 2016	57	1526019	16.2	35704	22.5	12780	3.3	15662.2	0.000000000000000001
3	2015 - 2016	20	620280	6.6	17200	10.8	5203	3.6	9050.6	0.000000000000000001
4	2015 - 2016	2	264985	2.8	6069	3.8	2214	2.8	2313.3	0.000000000000000001

CLUSTER	Period	Nº of municipalities	Population	% Population	Observed deaths	% Deaths	Expected deaths	Relative Risk	Likelihood ratio	P_VALUE
1	2016	18	388634	23.9	30	31.6	6	7.2	29.2	0.0000000002
2	2016	25	308263	19.0	22	23.2	5	6.0	19.2	0.0000019203

3.2. The spatial analysis of deaths

The spatial distribution of the crude death rate from arboviruses in the municipality of Recife reveals a heterogeneous distribution of the event (Figure 2A), while the death rate smoothed by the local empirical Bayesian estimator enables a special death pattern to be identified located in the southwest and northeast of the municipality (Figure 2B).

The spatiotemporal analysis of the death rate revealed the presence of two clusters in 2015. The primary cluster, formed by 18 of the 94 districts of the municipality, is where 23.9% of the exposed population lives and concentrated 31.6% of the total deaths during the analyzed period. It should be noted that the aforementioned aggregate presented an $RR= 7.2$ (Figure 2C; Table 3). The secondary cluster, to the north of the municipality, is formed by 25 neighborhoods, concentrating 19.0% of the resident population, 23.2% of deaths and presenting an $RR= 6.0$ (Figure 2C; Table 3).

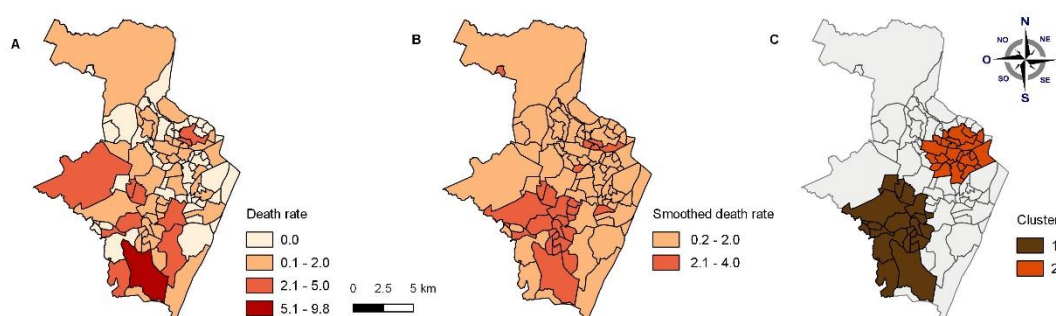


Figure 2. Death from arboviruses per neighborhood of residence. Recife, Pernambuco, Brazil, 2015-2018. (A) Crude death rate (per 100,000 inhab); (B) Death rate smoothed by the local empirical Bayesian method (per 100,000 inhab); (C) Space-time clusters.

4. DISCUSSION

In this study, we adapted the methodology used by Hohl et al (Hohl et al, 2020). This study has addressed the Kulldorff's space-time scan statistics method to identify spatial clusters and provide the relative risk (RR), thereby demonstrating how much an area is more or less susceptible to the presence of the event in relation to the other areas of the entire extension of territory studied, in the State of Pernambuco, Northeastern Brazil. Arboviruses represent a serious public health

problem with significant human mortality rates, mainly due to the emergence of new epidemics because of the geographic expansion of dengue and CHIKV viruses (Young, 2018).

The present study observed a number of cases, on a large-scale, of dengue and CHIKV infection, which progressed or not through to death, enabling regions of greater relevance to be identified for the emergence of cases, including deaths, of arboviruses, and which constitutes one of the few studies to contain these observations. In addition, the study also included the first double epidemic of dengue and chikungunya in the state of Pernambuco after the entry of CHIKV. Early detection of dengue and access to adequate healthcare reduce fatality levels to less than 1%. The same applies to chikungunya since the form of transmission is the same as dengue fever.

The prevalence observed in our study was higher in individuals aged between 20 and 39 years, female and non-white, thereby corroborating a study conducted in the municipality of Juazeiro do Norte, in the south of the state of Ceará, Brazil (Barreto et al. 2020), which analyzed the seroprevalence in a cross-sectional study in 2018, while suffering a triple load of arboviruses (dengue, Zika and chikungunya). Despite the higher prevalence encountered in individuals with the aforementioned characteristics, in our study we identified that individuals aged over 40 years have a progressively increased likelihood of death, and that the chances of death are also higher among individuals of the male sex and those with a white skin. The limitations of the current classification of chikungunya cases during the epidemics that occurred in Réunion Island between 2005 and 2006, in the Caribbean in 2013 and in Brazil between 2015 and 2017 made it difficult for health professionals worldwide to manage patients and monitor cases that evolved to death (Cavalcanti et al. 2020).

The spatiotemporal analysis of prevalence in the State of Pernambuco revealed the presence of clusters in the years 2015 and 2016. The increase in risk clusters is greater in some regions of the state. In the primary cluster, the one with the highest risk, formed by only three municipalities located in the Metropolitan Macro-region, presented an $RR= 4.0$. The second highest risk cluster, formed by municipalities located in the Agreste and Hinterland Macro-regions, presented an $RR= 3.3$. Although vector control strategies may be present as a preventive measure for

arboviruses, it does not always allow targeting areas where the risk of transmission is higher (Bailly S et al. 2021). Our study enables actions to control arboviruses to be directed toward priority areas in a context of active co-circulation of dengue and chikungunya viruses

We discovered that the group of municipalities with a population of 500,000 or more, with a large population, located in Health Authority 1 in the state of Pernambuco, reported most of the total number of individuals infected with arboviruses, and especially deaths. These findings may be explained by the fact that Health Authority 1 has a greater number of referral health services with a smaller population that depends on the public Unified Health System, known as SUS (Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Plano Estadual de Saúde. 2020-2023, 2021), and that this greater ease of access to health services may influence a lower degree of underreporting cases to the health surveillance services. This does not signify that cases were not correctly registered as to the location of infection in another municipality in the urban area. This is because, for the notification of cases, regardless of the place of diagnosis, the individual's place of residence is considered, and the analysis is carried out considering the municipality where the individual lives.

One other possible explanation is that there is a greater number of individuals circulating within this region, due to increasing urbanization, transport and adaptation of the mosquito to the urban environment, all of which predisposes to a greater spread of arboviruses (Gould et al. 2017). This type of analysis is urgently needed to provide support for measures to prevent and control these diseases in metropolitan regions, especially in suburban areas of greater economic and social vulnerability where resources are scarce or limited. In the absence of a vaccine, alternative strategies for preventing and controlling these arboviruses, such as the stratification of risk areas in urban centers, are essential to opportunely contain and limit outbreaks and, thus, these data are useful for designing more effective interventions, and for considering which actions of vector control are still difficult to undertake, especially in epidemic periods.

Our study has demonstrated that the spatial distribution of the crude death rate from arboviruses in the municipality of Recife revealed a heterogeneous distribution of the event, while the smoothed death rate with the local empirical Bayesian estimator enabled a special death pattern to be identified, located in the

southwest and northeast of the municipality. The high population density, found in urban regions with greater social vulnerability facilitates mosquito-human contact, and consequently infection. These regions have precarious conditions of sanitation, which facilitates the proliferation of the mosquito (Freitas et al. 2019). The possible link between poverty and arbovirus is controversial (Mulligan et al. 2015).

The spatiotemporal analysis of the death rate in the city of Recife revealed the presence of two clusters in the year 2015. In the primary cluster, it concentrated 31.6% of the total number of deaths in the analyzed period, with an $RR= 7.2$. The secondary cluster, to the north of the municipality, concentrated 23.2% of the deaths and presented an $RR= 6.0$. These are areas that coincide with the areas smoothed by the Bayesian estimator, which reinforces the areas at greater risk of death.

Although 2015 was identified as the year that CHIKV circulated throughout the state of Pernambuco, which was one of the states with most confirmed cases of arboviruses by laboratory criteria in Brazil (Brasil. Boletim Epidemiológico, 2015), it is not possible to forecast exactly either the moment or the points by which the arbovirus entered a locality. However, it is possible to analyze space-time data from surveillance services to identify the extent of critical transmission areas that may serve as an alert for new viruses transmitted by *Aedes aegypti* mosquito (Bisanzio et al. 2018). In our study, spatial analysis proved to be viable in identifying risk areas for the occurrence of arboviruses.

One of the limitations of this research concerns the incomplete recording of data, especially when related to greater detail on the place of occurrence, making it impossible to perform specific analyzes. However, from the monitoring of cases, it becomes possible to solve the problems identified, in accordance with the principles of SUS. Despite these limitations, the analyzes performed in our study represent the most accurate estimates of the risk of arboviruses within the population. Identifying areas with a greater transmission rate of arboviruses, using data from SINAN records, based on spatial analysis, is an important source of information for health surveillance.

Our study has revealed, during the double epidemic of dengue and chikungunya between 2015 and 2018, substantial spatial heterogeneity both in the state of Pernambuco and in the municipality of Recife, with a positive spatial correlation for both cases of infection in which individuals survived, and for cases that

progressed to death. Although we have not distinguished between the circulation of dengue and CHIKV viruses, the two viruses together have demonstrated clustering patterns in space and time during a co-circulation of the viruses transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito (Kazazian et al. 2020). Transmission dynamics may also be explained by the lack of immunological interactions due to CHIKV being an Alphavirus, which is antigenically distinct from the dengue virus, which is a Flavivirus. Therefore, arbovirus transmission sites may be affected according to the immunity profile of the population if there are protective immunological cross-reactions (Kazazian et al. 2020).

Exploratory spatial analysis methods using the Moran Map have enabled hypotheses to be tested, related to dominant socio-ecological factors of spatial clustering in health authorities in a study conducted in Barbados, located in the Caribbean (Lippi et al., 2020). Although we used a different method, Kulldorff's space-time scan statistical analysis, corroborating our study, the results suggest that the risk of arboviruses is not uniform in a space-time analysis, even with the co-circulation of dengue and CHIKV viruses in a city or state.

Our findings may bring about a reorientation of efforts to respond to future epidemics, highlighting the dynamics of co-circulating arbovirus transmission at a local level. A focused prevention-based control strategy considering critical areas of spatial dependence could result in reducing the arbovirus burden and costs related to hospitalization and laboratory diagnostics (Dzul-Manzanilla et al. 2021).

CONCLUSION

We have provided a consistent demonstration of the spatial distribution of dengue and chikungunya using Kulldorff's space-time scan statistics method to identify spatial clusters and provide the relative risk (RR) in the State of Pernambuco, Northeastern Brazil. Also considering possible areas of underreporting, our results provide useful information on geographic areas, considering population sizes that are more exposed to arboviruses.

Our results have demonstrated that in individuals aged over 40 years, there is a progressive increase in the chances of death, which are also higher among male and white-skinned individuals. We observed that municipalities with large populations reported most of the total infected individuals of arboviruses, including deaths. The

South-west region of the municipality of Recife, where most of the infected individuals were reported, stood out as the most relevant for the occurrence of arbovirus due to its positive spatial correlation. A greater number of referral health services and easier access to these services in areas with a larger population predisposes to lower underreporting of cases, which could partly explain these findings. In our study, the spatiotemporal analysis, using the Kulldorff's space-time scan statistics method, proved to be viable in identifying risk areas for the occurrence of arboviruses, and could be included in the surveillance routine to optimize prevention strategies during future epidemics. The technique was able to identify high-risk clusters. Moreover, the stratification of risk areas revealed in our study in urban centers also requires health services to pay greater attention so as to provide more active surveillance and more efficient measures. Public health policy managers may benefit from the results of this study.

Funding

This research received no specific grant from funding agencies in the public, private or non-profit sectors.

CRedit authorship contribution statement

Marcela Franklin Salvador de Mendonça: Conceptualization, Methodology, Data curation, Formal analysis, Investigation, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Amanda Priscila de Santana Cabral Silva:** Methodology, Formal analysis, Writing – review & editing. **Heloísa Ramos Lacerda:** Validation, Conceptualization, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

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.

Data availability

Data will be made available on request.

REFERENCES

- Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sacurá E. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cad Saude Publica* 1998; 14(4):713-723.
- Bailey TC. Métodos estatísticos espaciais em saúde. *Cad Saúde Pública* 2001; 17(5): 1083-98. [https://doi: 10.1590/S0102-311X2001000500011](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500011)
- Bailey TC, Carvalho MS, Lapa TM, Souza WV, Brewer MJ. Modeling of under-detection of cases in disease surveillance. *Annals of Epidemiology* 2005; 15(5): 335-43. [https://doi: 10.1016/j.annepidem.2004.09.013](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.09.013)
- Bailly S, Rousset D, Fritzell C, Hozé N, Ben Achour S, Berthelot L, Enfissi A, Vanhomwegen J, Salje H, Fernandes-Pellerin S, Saout M, Lavergne A, Manuguerra JC, Carod JF, Djossou F, Cauchemez S, Flamand C. Spatial Distribution and Burden of Emerging Arboviruses in French Guiana. *Viruses*. 2021 Jul 2;13(7):1299. doi: 10.3390/v13071299. PMID: 34372505; PMCID: PMC8310293.
- Barreto FKA, Alencar CH, Araújo FMC, Oliveira RMAB, Cavalcante JW, Lemos DRQ, Farias LABG, Boriz ILF, Medeiros LQ, Melo MNP, Miyajima F, Siqueira AM, Freitas ARR, Cavalcanti LPG. Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 24;20(1):881. doi: 10.1186/s12879-020-05611-5.

Best N, Richardson S, Thomson U. A comparison of bayesian spatial models for disease mapping. *Stat Methods Med Res* 2005; 14(1): 35-59.

<https://doi:10.1191/0962280205sm388oa>

Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, Palacio-Vargas J, González Roldan JF, Correa-Morales F, Sánchez-Tejeda G, Kuri Morales P, Manrique-Saide P, Longini IM, Halloran ME, Vazquez-Prokopec G-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018. Mar 15;12(3):e0006298.

doi:10.1371/journal.pntd.0006298.

Brasil. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Available at:

https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a1b6bd62980440cf9bbdf7d271769a7e.pdf.

Brasil. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Volume 46, Nº 44 - 2015. ISSN 2358-9450. Available at:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas (DPE). Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS. [Internet]. Available at: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=261160&-search=pernambuco|recife>

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pernambuco. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Available at:

<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>

Brasil. Secretaria de Saúde do Recife. Plano Municipal de Saúde 2014 - 2017.

Governo Municipal. Secretaria Executiva de Coordenação Geral, Gerência Geral de Planejamento. Recife: Secretaria de Saúde do Recife: 2014. 84 p

Brasil. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de investigação de óbitos por Arbovírus urbanos no brasil – dengue, Chikungunya e zika. Brasília, 13 de junho de 2016. Available at:

https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_5fd9b079add34e76ae67b577ae9e2ec2.pdf.

Cavalcanti LPG, Arthur BGFL, Kalline ABF, Siqueira AM, Ribeiro GS, Ricardo RFA.

et al. Chikungunya Case Classification after the Experience with Dengue Classification: How Much Time Will We Lose? Am J Trop Med Hyg. 2020 Feb;102(2):257-259. [https://doi: 10.4269/ajtmh.19-0608](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0608).

Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. Rev Saude Publica. 2017 Apr 10;51:30. [https://doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006889](https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889).

Dzul-Manzanilla F, Correa-Morales F, Che-Mendoza A, Palacio-Vargas J, Sánchez-Tejeda G, González-Roldan JF, López-Gatell H, Flores-Suárez AE, Gómez-Dantes H, Coelho GE, da Silva Bezerra HS, Pavia-Ruz N, Lenhart A, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec GM. Identifying urban hotspots of dengue, chikungunya, and Zika transmission in Mexico to support risk stratification efforts: a spatial analysis. Lancet Planet Health. 2021 May;5(5):e277-e285. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00030-9.

- Freitas ARR, Cavalcanti L, Von Zuben AP, Donalisio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr.* 2017 Nov 13;9:ecurrents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884. [https://doi: 10.1371/currents.outbreaks](https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks)
- Freitas LP, Cruz OG, Lowe R, Sá Carvalho M. Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. *Proc Biol Sci.* 2019 Oct 9;286 (1912):20191867. doi: 10.1098/rspb.2019.1867.
- Gould E, Pettersson J, Higgs S, Charrel R, de Lamballerie X. Emerging arboviruses: Why today? *One Health.* 2017 Jul 1;4:1-13. doi: 10.1016/j.onehlt.2017.06.001.
- Hohl A, Delmelle EM, Desjardins MR, Lan Y. Daily surveillance of COVID-19 using the prospective space-time scan statistic in the United States. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2020;34:100354. doi: 10.1016/j.sste.2020.100354.
- Kazazian L, Lima Neto AS, Sousa GS, Nascimento OJD, Castro MC. Spatio temporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011-2017. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Oct 26;14(10):e0008760. doi: 10.1371/journal.pntd.0008760.
- Kulldorff, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 2001. 164: 61-72. Doi: 10.1111/1467-985X.00186.
- Lippi CA, Stewart-Ibarra AM, Romero M, Lowe R, Mahon R, Van Meerbeeck CJ, Rollock L, Gittens-St Hilaire M, Trotman AR, Holligan D, Kirton S, Borbor-Cordova MJ, Ryan SJ. Spatiotemporal Tools for Emerging and Endemic Disease Hotspots in Small Areas: An Analysis of Dengue and Chikungunya in

Barbados, 2013-2016. Am J Trop Med Hyg. 2020 Jul;103(1):149-156. doi: 10.4269/ajtmh.19-0919.

Mulligan K, Dixon J, Joanna Sinn C-L, Elliott SJ. 2015 Is dengue a disease of poverty? A systematic review. Pathog. Glob. Health 109, 10–18. doi:10.1179/2047773214Y.0000000168

Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Plano Estadual de Saúde 2020-2023 /

Secretaria Estadual de Saúde. – Recife: A Secretaria, 2021. 459p. : il.

SaTScan™. Software for the spatial, temporal and space-time scan statistics.

SaTScan v9.4.4 [Internet]. 2016. Available at: <https://www.satscan.org/>

Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde.

Diretoria Geral de Promoção, Monitoramento e Avaliação da Vigilância em Saúde. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Available at:

https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_a37ccb5238d342a08a2058d48086225c.pdf.

Silva Junior GBD, Pinto JR, Mota RMS, Pires Neto RDJ, Daher EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019 Apr 1;113(4):221-226. doi: 10.1093/trstmh/try127.

Souza, Elaine Cardoso de Oliveira et al. Varredura espaço-temporal para identificação de áreas de risco para hospitalização de crianças por asma em Mato Grosso. Revista Brasileira de Epidemiologia [online]. 2019, v. 22 [Acessado 18 Novembro 2022] , e190019. Available at:

<<https://doi.org/10.1590/1980-549720190019>>. Epub 21 Mar 2019. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190019>.

World Health Organization (WHO). Fact sheets. Dengue. 19 May 2021. Available at:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

World Health Organization (WHO). 2021. Fact sheets. Chikungunya. 15 September

2020. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya)

[sheets/detail/chikungunya](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya)

Young PR. Arboviruses: A Family on the Move. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1062:1-10.

[https://doi: 10.1007/978-981-10-8727-1_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_1).

ANEXO A - Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Prontuário (Hospitalar)

Dados de Identificação

DI01. Nº SINAN: ____ DI02. Nº GAL: ____

DI03. Nome do paciente: _____

DI04. Data nascimento: ____/____/____ DI05. Idade: ____ [] D-dias, M-meses, A-anos

DI06. Sexo: [] Masculino [] Feminino DI07. Nome da mãe: ____

DI08. Telefone: () ____ DI09. Município de residência: ____

DI10. UF: ____ DI11. Endereço: _

DI12. Bairro: ____ DI13. Ponto de referência: ____

Dados de atendimento/Interação

IT01. Nome do serviço de saúde: ____

IT02. Município de atendimento/interação: ____

Tipo de Atendimento: [] Ambulatorial [] Internação

IT03. Data de admissão: ____/____/____ Hora: ____

IT04. Unidade: [] PS [] Clínica [] UTI [] Outro: IT04.1. ____

IT05. Estadiamento: [] A [] B [] C [] D [] Não realizado

IT06. Hipótese diagnóstica inicial: _____ Data da Alta: ____/____/____ Hora: ____

Data do Óbito: ____/____/____ Hora: ____ Data da Transferência: ____/____/____

____ Hora: ____ **História Prévia**

Houve atendimento prévio em serviço de emergência? () sim () não () não registrado Caso foi transferido de outros hospitais – Município /UF: Qual?

Dados Clínicos

DC01. Houve sinais e sintomas de doença aguda antes da internação? [] Sim [] Não

DC02. Data início dos sintomas: ____/____/____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____												
Manifestações clínicas	() Febre ____ °C	() Vômito	() Exantema	() Cefaleia	() Dor abdominal () Intensa	() Edema em MM Localiz.: () Articular	() Dor de garganta	Pressão arterial ____ mmHg () NR	Frequência respiratória ____ lpm () NR			
	() Hipotermia	() Artralgia	Tipo: () Pruriginoso	() Dor retroorbitaria	Intens. () Leve	() Linfadenopatia						
	() Cefaléia	Ext. () Oligoartralgia	() Macular	() Conjuntivite seca	() Moderada	() Periartricular	() Parestia					
	() Mialgia	() Poliartralgia	() Maculo-papula	() Artrite	() Irritabilidade	() Disseminado	() Paralisia	Freq. cardíaca ____ bpm () NR	Sangramento (Hemorragia) (Sim) (Não) _____ _____			
	() Diarréia	Intens. () Leve	() Prurido	() Calafrio	() Tenossinovite	() Cortiza	() Sonolência					
	() Prostração	() Moderada	() Equimose	() Epistaxe	() Hepatomegalia () Esplenomegalia	() Tosse	() Hipotensão Postural					
	() Petéquia	() Intensa	() Náusea	() Hematoma	() Dispnéia							
Exames laboratoriais - Resultados	Hora	____ : ____ h	____ : ____ h	____ : ____ h	Hora	____ : ____ h	____ : ____ h	____ : ____ h	Outras Informações			
	Hematócrito				AST - TGO							
	Hemoglobina				ALT - TGP							
	Plaquetas				Ureia							
	Leucócitos				Creatinina							
	Neutrófilos				Sódio							
	Eosinófilos				Potássio							
	Basófilos				Fosfatase Alcalina							
	Monócitos				Bilir. total							
	Linfócitos				Bilir. direta							
	Bastonetes				Bilir. indireta							
	Albumina											
	Tratamento (Volume/ ml)	Local*	Hora	RO*	SF*	SG*	SGF*	EP*	Plasma	Concent. De hemácias	Plaquetas	Albumina

*Local: E= Emergência | Enf: Enfermaria/UTI | Reidratação oral | Soro fisiológico | Ringer lactato | Soro glicosado | Soro glicosofisiológico | Expansor plasmático

Data ____/____/____ Hora: ____:____
Evolução Clínica:

Conduta/Prescrição	Descrição

Hipótese diagnóstica:

() Internamento ()
Alta
() Transferência.
Local: _____
Hora saída: ____:____ ()

Data: ____/____/____ Hora: ____:____												
Manifestações clínicas	() Febre °C	() Vômito	() Exantema	() Cefaleia	() Dor abdominal	() Edema em MM Localiz.:	() Dor de garganta	Pressão arterial	Frequência respiratória			
	() Hipotermia	() Artralgia	Tipos: () Pruriginoso	() Dor retroorbitária	Intens. () Leve	() Articular	() Linfadenopatia	____ mmHg	____ lpm			
	() Cefaléia	Ext. () Oligoartralgia	() Macular	() Conjuntivite seca	() Moderada	() Periartricular	() Parestia	() NR	() NR			
	() Mialgia	() Poliartralgia	() Maculo-papula	() Artrite	() Irritabilidade	() Disseminado	() Paralisia	Freq. cardíaca	Sangramento			
	() Diarréia	Intens. () Leve	() Prurido	() Calafrio	() Tenossinovite	() Coriza	() Sonolência	____ bpm	(Hemorragia)			
	() Prostração	() Moderada	() Equimose	() Epistaxe	() Tosse	() Hipotensão Postural	() NR	() Sim () Não				
	() Petéquia	() Intensa	() Náusea	() Hematoma	() Hepatomegalia	() Dispneia						
Exames laboratoriais - Resultados	Hora	____:____ h	____:____ h	____:____ h	Hora	____:____ h	____:____ h	____:____ h	Outras Informações			
	Hematócrito				AST - TGO							
	Hemoglobina				ALT - TGP							
	Plaquetas				Ureia							
	Leucócitos				Creatinina							
	Neutrófilos				Sódio							
	Eosinófilos				Potássio							
	Basófilos				Fosfatase Alcalina							
	Monócitos				Bilir. total							
	Linfócitos				Bilir. direta							
	Bastonetes				Bilir. indireta							
	Albumina											
Tratamento (Volume/ ml)	Local*	Hora	RO*	SF*	SG*	SGF*	EP*	Plasma	Concent. De hemácias	Plaquetas	Albumina	Outras Terapias

*Local: E= Emergência | Enf. Enfermaria/UTI Reidratação oral | Soro fisiológico | Ringer lactato | Soro glicosado | Soro glicofisiológico | Expansor plasmático

Data ____/____/____ Hora: ____:____
Evolução Clínica:

Conduta/Prescrição	Descrição

Hipótese diagnóstica:

() Internamento ()
Alta
() Transferência.
Local: _____
Hora saída: _____ : _____ ()

Data: ____/____/____ Hora: ____:____												
Manifestações clínicas	() Febre ____°C	() Vômito	() Exantema	() Cefaleia	() Dor abdominal () Intensa	() Edema em MM Localiz.: () Articular	() Dor de garganta	Pressão arterial ____ mmHg () NR	Frequência respiratória ____ bpm () NR			
	() Hipotermia	() Artralgia	Tipo: () Pruriginoso	() Dor retroorbitária	Intens. () Leve	() Linfadenopatia						
	() Cefaléia	Ext. () Oligoartralgia	() Macular	() Conjuntivite seca	() Moderada	() Periartricular	() Paresia					
	() Mialgia	() Poliartralgia	() Maculo-papula	() Artrite	() Irritabilidade	() Disseminado	() Paralisia	Freq. cardíaca ____ bpm () NR	Sangramento (Hemorragia) () Sim () Não			
	() Diarréia	Intens. () Leve	() Prurido	() Calafrio	() Tenossinovite	() Coriza	() Sonolência					
	() Prostração		() Equimose	() Epistaxe	() Tosse	() Hipotensão Postural						
	() Petéquia	() Moderada () Intensa	() Náusea	() Hematoma	() Hepatomegalia () Esplenomegalia	() Dispneia						
Exames laboratoriais - Resultados	Hora	____:____ h	____:____ h	____:____ h	Hora	____:____ h	____:____ h	____:____ h	Outras informações			
	Hematócrito				AST -TGO							
	Hemoglobina				ALT -TGP							
	Plaquetas				Ureia							
	Leucócitos				Creatinina							
	Neutrófilos				Sódio							
	Eosinófilos				Potássio							
	Basófilos				Fosfatase Alcalina							
	Monócitos				Bilir. total							
	Linfócitos				Bilir. direta							
	Bastonetes				Bilir. indireta							
	Albumina											
	Tratamento (Volume ml)	Local*	Hora	RO*	SF*	SG*	SGF*	EP*	Plasma	Concent. De hemácias	Plaquetas	Albumina

*Local: E= Emergência | Enf. Enfermaria/UTI

Reidratação oral | Soro fisiológico | Ringer lactato | Soro glicosado | Soro glicofisiológico | Expansor plasmático

LI2. Realizou punção liquórica: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: __

LI2.1. Data: __/__/__

LI2.2. Aspecto: ☐ Límpido ☐ Turvo ☐ Hemorrágico ☐ Outro: especificar: __

LI2.3. Análise bioquímica do líquido:

Hemácias (mm ³)	Leucócitos (mm ³)	Linfócitos (%)	Neutrófilos (%)	Leucócitos (%)	Basófilos (%)	Monócitos (%)	Eosinófilos (%)	Proteína (mg/dl)	Glicose (mg/dl)

LI3. Realizou algum exame de imagem: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Exame	Topografia	Data	Resultado	Se alterado, laudo
☐ Radiografia		__/__/__	☐ Normal ☐ Alterado	
☐ Ultrassonografia		__/__/__	☐ Normal ☐ Alterado	
☐ Tomografia		__/__/__	☐ Normal ☐ Alterado	
☐ Ressonância		__/__/__	☐ Normal ☐ Alterado	
☐ Outros		__/__/__	☐ Normal ☐ Alterado	

DC4. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais: ☐ Sim ☐ Não Se sim,

especificar: ^{1-Sim, 2-Não, 3-Não informado}

☐ Gestante

☐ Puérpera

☐ Hipertensão Arterial Sistêmica

☐ Diabetes mellitus

☐ Doença renal crônica

☐ Doença acidopéptica

☐ Obesidade

☐ Cardiopatia crônica

☐ Asma

☐ Epilepsia

☐ Doença hematológica

☐ Tabagismo

☐ Etilismo

☐ Hepatite crônica

☐ Cirrose hepática

☐ Doenças reumatológicas

☐ Doença pulmonar obstrutiva crônica

☐ Outras patologias, especificar: _____

DC5. Qualquer doença ou condição que afete a resposta imunológica para doenças infecciosas: ☐

Sim ☐ Não ☐ Não informado

DC5.1 Se sim especificar: _____

DC6. Houve descompensação clínica da enfermidade crônica (por exemplo: necessidade de aumentar dosagem medicamentosa)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não informado

DC6.1. Se sim, especificar: _____

DC7. Houve outras manifestações clínicas **APÓS** o quadro agudo? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não informado Se Sim, especificar: __

DC8. Manifestações neurológicas: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1-Sim, 2-Não, 3-Não informado}☐ Meningoencefalite Data: __/__/__☐ Síndrome cerebelar Data: __/__/__☐ Encefalite Data: __/__/__☐ Encefalomielite aguda disseminada Data: __/__/__☐ Convulsões Data: __/__/__☐ __/__/__☐ Paresia Data: __/__/__☐ Agitação Data: __/__/__☐ Paralisia Data: __/__/__☐ Alteração/rebaixamento consciência☐ Neuropatia Data: __/__/__☐ Data: __/__/__☐ Síndrome de Guillain-Barré Data: __/__/__☐ Coma Data: __/__/__☐ Sinais meníngeos Data: __/__/__**DC9. Manifestações oculares:** ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1 - Sim, 2 - Não, 3 - Não informado}☐ Neurite óptica Data: __/__/__☐ Retinite Data: __/__/__☐ Iridiociclite Data: __/__/__☐ Uveíte Data: __/__/__☐ Episclerite Data: __/__/__☐ Outras, especificar: _____**DC10. Manifestações dermatológicas:** ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1-Sim, 2-Não, 3-Não informado}☐ Data: __/__/__☐ Hiperpigmentação fotossensível☐ Úlcera aftosa intertriginosa☐ Dermatose vesículo-bolhosa☐ Isquemia cutânea☐ Outras, especificar: _____**DC11. Quadro renal:** ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1 - Sim, 2 - Não, 3 - Não informado}☐ Data: __/__/__☐ Nefrite☐ Alteração da cor da urina☐ Insuficiência Renal Aguda☐ Outras, especificar: _____☐ Redução do débito urinário**DC12. Quadro hemorrágico:** ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1 - Sim, 2 - Não, 3 - Não informado}☐ Hematemese Data: __/__/__☐ Sangramento digestivo alto Data: __/__/__☐ Melena Data: __/__/__☐ __/__/__☐ Metrorragia volumosa Data: __/__/__☐ Sangramento digestivo baixo Data: __/__/__☐ Sangramento do SNC Data: __/__/__☐ __/__/__☐ Sangramentos cutâneos Data: __/__/__☐ Sangramento cavitário abdominal,☐ Sangramentos de mucosa oral Data: __/__/__☐ torácico) Data: __/__/__☐ __/__/__☐ Outros, especificar: _____**DC13. Evoluiu para choque:** ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: ^{1 - Sim, 2 - Não, 3 - Não informado}☐ Data: __/__/__☐ Taquicardia☐ Extremidades frias☐ Pulso débil ou indetectável☐ Tempo de enchimento capilar $\geq 3''$ ☐ PA diferencial convergente (≤ 20 mmHg)☐ Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg)

DC14. Presença de outras complicações: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1-Sim, 2-Não, 3-

Não informado Data: ____/____/____

- ☐ Miocardite
☐ Discrasias hemorrágicas
☐ Pneumonia
☐ Insuficiência respiratória
☐ Taquidispneia
☐ Hepatite aguda

- ☐ Icterícia
☐ Pancreatite aguda
☐ Hipoadrenalismo
☐ Edema agudo pulmonar
☐ Infecção associada à assistência à saúde

☐ Outras, especificar: _____

EC3. Se óbito, preencha conforme a declaração de óbito (DO):

EC4. O corpo foi encaminhado para necropsia: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, descreva o laudo: _____

EC5. Se óbito fetal ou em menores de 1 ano, quando ocorreu em relação ao parto:
☐ Antes ☐ Durante ☐ Após ☐ Ignorado

Exames Laboratoriais Específicos

LE01. Realizou algum exame etiológico: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Agente ¹	Amostra ¹	Data coleta	Sorologia ²	RT-PCR ³	Outra técnica*
☐ Zika vírus	☐ Soro	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Líquor	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Urina	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Visceras	/ /	☐ IHQ	☐	
☐ Dengue	☐ Soro	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Líquor	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Visceras	/ /	☐ IHQ	☐	
☐ Chikungunya	☐ Soro	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Líquor	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Visceras	/ /	☐ IHQ	☐	
☐ Outro agente, especificar:	☐ Soro	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Líquor	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Urina	/ /	☐ IgM ☐ IgG	☐	
	☐ Visceras	/ /	☐ IHQ	☐	

1 - [1] Realizado [2] Não realizado [9] Ignorado

2 - [1] Reagente [2] Não reagente [3] Inconclusivo [9] Ignorado

3 - [1] Detectável [2] Não detectável [3] Inconclusivo [9] Ignorado

*Nome da técnica e resultado

LE02. Houve isolamento de algum agente infeccioso por cultura: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Material	Data coleta	Agente etiológico
	/ /	
	/ /	
	/ /	

LE03. Há alíquota guardada em algum laboratório: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar onde:

Encerramento

EN01. Encerramento: ☐ Confirmado ☐ Descartado ☐ Provável ☐ Inconclusivo ☐ Em investigação

EN02. Critério: ☐ Clínico-epidemiológico ☐ Laboratorial

EN03. Classificação: ☐ Zika ☐ Dengue ☐ Chikungunya ☐ Outros, especificar:

Observações

Investigação

IN01. Data: ____/____/____ **IN01.** Investigador: _____

ANEXO B - Ficha de Investigação de óbito por arbovírus – Entrevista (Domiciliar)

Dados de Identificação do ÓBITO

DI01. Nome do caso: _____

DI02. Datado óbito: ____/____/____

DI03. Idade: ____ [] D- dias, M-meses, A-anos

Dados de Identificação do ENTREVISTADO

DI04. Nome do entrevistado: _____

DI05. Sexo: [] Masculino [] Feminino DI06. Grau de parentesco com o caso: _____

DI07. Município de residência: _____ DI08. UF: _____

DI09. Endereço: _____

DI10. Ponto de referência: _____ DI11. Telefone: () _____

Assistência à Saúde

AS01. Quais foram os sinais e sintomas apresentados: 1 - Sim, 2 - Não, 3 - Não informado

Sinais e sintomas apresentados	Data	Data	Data	Data
[] Febre Temperatura máxima (°C):	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Hipotermia Temperatura mínima (°C):	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Dor articular Extensão: () Oligoarticular () Poliarticular Intensidade: () Leve () Moderada () Intensa	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Exantema Tipo exantema: () Pruriginoso () Macular () Maculo-papular	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Prurido	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Cefaleia	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Dor retroorbitária	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Mialgia	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Conjuntivite seca	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Dor abdominal Intensidade: () Leve () Moderada () Intensa	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Artrite	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Tenossinovite	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Edema de membros Localização: () Articular () Periarticular () Disseminado	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Diarreia () Melena	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Náuseas	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Vômitos () Hematêmese	/ /	/ /	/ /	/ /
[] Calafrios	/ /	/ /	/ /	/ /

☐ Petéquias	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Equimose	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Epistaxe	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Prostração	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Sonolência	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Irritabilidade	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Hipotensão postural ☐ Lipotimia	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Hepatomegalia ☐ Esplenomegalia	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Coriza	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Tosse	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Dispneia	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Dor de garganta ☐ Faringite	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Linfadenopatia	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Paresia ☐ Paralisia	/ /	/ /	/ /	/ /
☐ Outros, especificar: _____				

AS02. QUAL A DATA PROVÁVEL DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS: _____ / _____ / _____

AS03. Fez uso de medicação sem prescrição médica por conta deste quadro clínico?

☐ Sim ☐ Não Se sim, especificar: _____

Classe	Especificar	Data de início	Data do término
☐ Corticoides		/ /	/ /
☐ AINES*		/ /	/ /
☐ Analgésico		/ /	/ /
☐ Antibióticos		/ /	/ /
☐ Antivirais		/ /	/ /
☐ Anticoagulantes		/ /	/ /
☐ Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS04. Procurou atendimento médico por conta deste quadro clínico? ☐ Sim ☐ Não

AS05. Se sim, quantos serviços de saúde ele (a) procurou? []

AS06. Descreva como foi o atendimento:

	Nome serviço saúde	Município	Foi atendido? (Sim ou Não)	Data atendimento	Hipótese diagnóstica	Conduta
1º				/ /		☐ Alta / / ☐ Internação ☐ Transferência ☐ Óbito / /
2º				/ /		☐ Alta / / ☐ Internação ☐ Transferência ☐ Óbito /
3º				/ /		☐ Alta / / ☐ Internação ☐ Transferência ☐ Óbito /

AS07. Durante estes atendimentos foi prescrito algum medicamento? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei –

Se sim, especificar:

Classe	Especificar o medicamento e dose	Data de início	Data do término
☐ Corticoides		/ /	/ /
☐ AINES*		/ /	/ /
☐ Analgésico		/ /	/ /
☐ Antibióticos		/ /	/ /
☐ Antivirais		/ /	/ /
☐ Anticoagulantes		/ /	/ /
☐ Reidratação oral		/ /	/ /
☐ Soroterapia venosa		/ /	/ /
☐ Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS08. Fazia uso de medicamento de uso contínuo? ☐ Sim ☐ Não – Se sim, especificar qual (is): _____

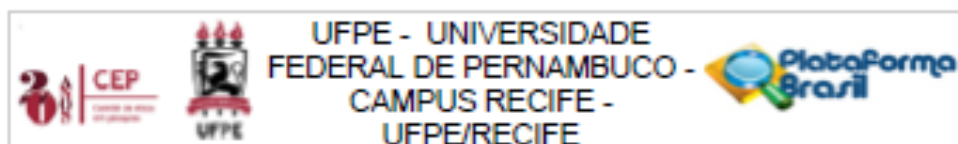
AS09. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais: ☐ Sim ☐ Não Se sim,

especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

- | | |
|---|---|
| ☐ Gestante | ☐ Epilepsia |
| ☐ Puérpera | ☐ Doença hematológica |
| ☐ Hipertensão Arterial Sistêmica | ☐ Tabagismo |
| ☐ Diabetes mellitus | ☐ Etilismo |
| ☐ Doença renal crônica | ☐ Hepatite crônica |
| ☐ Doença acidopéptica | ☐ Cirrose hepática |
| ☐ Obesidade | ☐ Doenças reumatológicas |
| ☐ Cardiopatia crônica | ☐ Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| ☐ Asma | |

☐ Outras patologias, especificar: _____

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR DENGUE E CHIKUNGUNYA APÓS A CIRCULAÇÃO DO VÍRUS DA CHIKUNGUNYA NO ESTADO DE PERNAMBUCO

Pesquisador: Marcela Franklin Salvador de Mendonça

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26904719.6.0000.5208

Instituição Proponente: Centro de Ciências Médicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.824.490

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado apresentado ao programa de Pós Graduação em Medicina tropical, pela aluna Marcela Franklin Salvador de Mendonça, sob a orientação da prof.^a Dr^a Heloisa Ramos Lacerda de Melo. Será realizado um estudo tipo caso controle, retrospectivo, utilizando banco de dados do sistema de saúde.

Objetivo da Pesquisa:

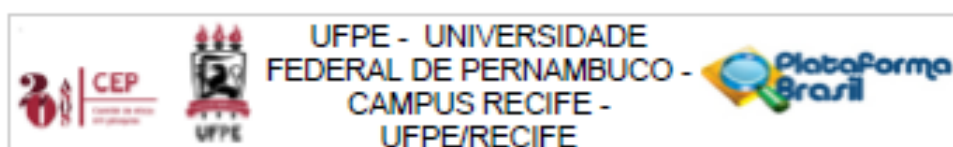
OBJETIVOS

Geral: Verificar a associação entre os fatores biológicos, social, de comorbidades, de sinais clínicos, laboratoriais e os óbitos por dengue, por chikungunya, e pela coinfeção dengue e chikungunya de óbitos confirmados de indivíduos que residiam no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018.

Específicos:

- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), de comorbidade (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes mellitus, Doença renal crônica), de sinais clínicos (Manifestações hemorrágicas, Leucopenia), laboratorial (Infecção anterior por outro sorotipo do vírus da dengue) e a evolução para óbito por qualquer das arboviroses;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2125-8588 E-mail: cepcca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.034.490

- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), de comorbidade (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes mellitus, Doença renal crônica), de sinais clínicos (Manifestações hemorrágicas, Leucopenia), laboratorial (Infecção anterior por outro sorotipo do vírus da dengue) e a evolução para óbito por dengue;
- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), de comorbidade (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes mellitus, Doença renal crônica), de sinais clínicos (Manifestações hemorrágicas, Leucopenia), laboratorial (Infecção anterior por outro sorotipo do vírus da dengue) e a evolução para óbito por chikungunya;
- Verificar a associação entre os fatores biológicos (idade, sexo), social (raça/cor), de comorbidade (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes mellitus, Doença renal crônica), de sinais clínicos (Manifestações hemorrágicas, Leucopenia), laboratorial (Infecção anterior por outro sorotipo do vírus da dengue) e a evolução para óbito pela coinfeção dengue e chikungunya;
- Avaliar a interação entre os fatores associados a evolução fatal por dengue e por chikungunya que potencializam o risco de morte por uma dessas arboviroses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Possível quebra de sigilo ou extravio de informações, uma vez que se trata de um estudo com dados secundários, e para minimização desses riscos a pesquisadora apresentou termo de compromisso e confidencialidade.

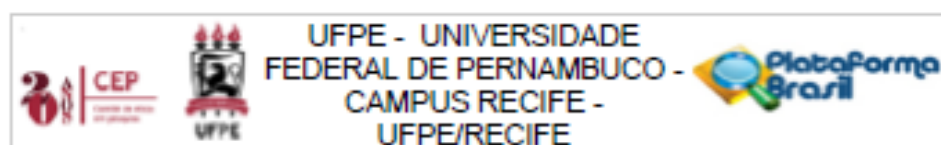
Benefícios: serão indiretos uma vez que o estudo se propõe a realizar o esclarecimento dos fatores associados à ocorrência de óbitos por essas arboviroses. Os resultados desse estudo poderão abrir novas perspectivas quanto ao desfecho desfavorável, contribuindo para uma nova estratégia de prevenção e controle dos óbitos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de caso controle, onde os casos serão compostos por todos os óbitos confirmados com positividade em amostras de vísceras para dengue e chikungunya por RT-PCR e/ou imunohistoquímica para busca de antígenos, ou com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA ou detecção de vírus através de RT-PCR, ou por critério clínico epidemiológico. E os controles serão compostos por todos com detecção de anticorpos séricos IgM através de ELISA ou detecção de vírus através de RT-PCR, ou por critério clínico epidemiológico que tiveram desfecho favorável (sobreviventes).

O tema é relevante. A pesquisadora enfatiza na sua justificativa que "o impacto das arboviroses na

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepoca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.824.490

morbididade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, com implicações sobre os serviços de saúde, principalmente diante da ausência de tratamento, vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle (Donalizio et al. 2017).” Afirma ainda que não há estudos sobre os fatores que possam estar associados a ocorrência de óbitos por Chikungunya e Dengue, com clareza e portanto defende a proposta de identificar os fatores associados à ocorrência de óbitos após a entrada dos vírus da Chikungunya no estado de Pernambuco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos: 1 - folha de rosto; 2 - Carta de anuência da secretária Estadual de Saúde; 3 - termo de compromisso e confidencialidade; 4 - Projetos no formato word e plataforma; 5 - Lattes das pesquisadoras; A pesquisadora solicita dispensa de TCLE uma vez que a pesquisa utilizará apenas dados secundários.

Recomendações:

Sugerimos que onde a pesquisadora escreveu “tiveram resultado favorável” seja escrito “desfecho favorável” (se referindo a definição dos controles).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

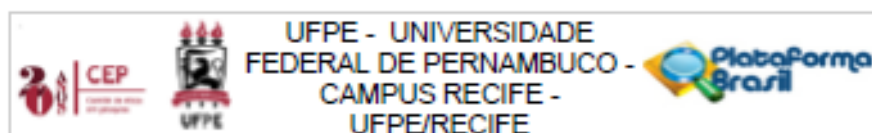
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as Instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (Item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades

Endereço: Av. de Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2125-8588 E-mail: cepcca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.024.490

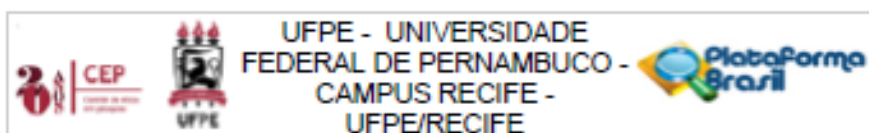
desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (Item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1434357.pdf	12/12/2019 08:42:11		Acelto
Folha de Rosto	Folha_rosto_marcela.pdf	12/12/2019 08:22:14	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Marcela_doutorado.docx	11/12/2019 17:31:34	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tclic_2019.doc	11/12/2019 17:15:55	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Outros	CV_jattes_pesquisadora_Marcela.pdf	11/12/2019 17:14:24	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Outros	carta_de_anuencia.pdf	10/12/2019 20:24:58	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Outros	Historico_SiGa_Aluna.pdf	18/10/2019 13:02:30	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Outros	Termo_Confidencialidade.docx	18/10/2019 13:00:54	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto
Outros	CV_jattes_Helolsa.pdf	18/10/2019 13:00:01	Marcela Franklin Salvador de Mendonça	Acelto

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (51)2126-8588 E-mail: cepcca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.824.490

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 06 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (51)2125-5588 E-mail: cepcon@ufpe.br