UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO (UFRPE)
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO (PRPG)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL (PPGBA)

Doutoranda: Maria Claudia Ribeiro Agra

Morbimortalidade por arbovírus urbanos – dengue, zika e chikungunya, no estado de Pernambuco, Brasil

Recife – 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO (UFRPE)
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO (PRPG)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL (PPGBA)

Doutoranda: Maria Claudia Ribeiro Agra

Morbimortalidade por arbovírus urbanos – dengue, zika e chikungunya, no estado de Pernambuco, Brasil

Tese apresentada ao Programa de Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do grau de Doutor em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Friguglietti Brandespim

Recife – 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Sistema Integrado de Bibliotecas

Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Agra, Maria Claudia Ribeirom

Agra, Maria Claudia Ribeiro

Morbimortalidade por arbovírus urbanos – dengue, zika e chikungunya, no estado de Pernambuco, Brasil / Maria Claudia Ribeiro Agra. - 2022.

120 f.: il.

Orientador: Daniel Friguglietti Brandespim.

Inclui referências e anexo(s).

Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Recife, 2023.

1. Arbovírus. 2. Aedes aegypti. 3. Coinfecção. 4. Óbitos. 5. Itinerário Terapêutico. I. Brandespim, Daniel Friguglietti, orient. II. Título

CDD 636.089

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO (UFRPE)
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO (PRPG)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL (PPGBA)

Morbimortalidade por arbovírus urbanos – dengue, zika e chikungunya, no estado de Pernambuco, Brasil

Tese de Doutorado em Biociência Animal elaborada por:

MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA

Aprovada em 26/08/2022

Banca Examinadora

Prof. Dr. DANIEL FRIGUGLIETTI BRANDESPIM
Departamento de Medicina Veterinária - UFRPE
ORIENTADOR

Prof. Dr. JOSE WILTON PINHEIRO JUNIOR
Departamento de Medicina Veterinária - UFRPE

Prof. Drª RITA DE CASSIA CARVALHO MAIA
Departamento de Medicina Veterinária - UFRPE

Prof. Dr. ADERALDO ALEXANDRINO DE FREITAS
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

Prof. Drª ALBANITA GOMES DA COSTA DE CEBALLOS
Centro de Ciências Médicas - UFPE

Dedico este trabalho a todas as famílias que perderam algum ente querido na tríplice epidemia por arboviroses no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018.

Agradeço a Deus, familiares, amigos e profissionais envolvidos;

A Universidade Federal Rural de Pernambuco na pessoa do Prof. Dr. Daniel Friguglietti Brandespim;

A Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco;

E a todos que estiveram envolvidos direta ou indiretamente no desenvolvimento desta tese.

“Quando o homem compreende a sua realidade, pode levantar hipóteses sobre o desafio dessa realidade e procurar soluções”.

Paulo Freire

Resumo

Esta tese teve o objetivo descrever a distribuição da incidência dos casos de arboviroses e os indicadores de mortalidade na população das 12 regiões de desenvolvimento de Pernambuco no período de 2015 a 2018. Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional, transversal e descritivo dos casos prováveis e óbitos confirmados por arboviroses. Os dados analisados são secundários, coletados na Secretaria Estadual de Saúde (SES-PE), sendo os casos extraídos dos sistemas de informações do ministério da saúde (SINANWEB e SINAN NET) e os óbitos dos questionários de investigação de óbitos domiciliar e hospitalar, instrumentos extraídos do protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses de Pernambuco. No período, Pernambuco apresentou a frequência de 239.956 casos de arboviroses, sendo: 183.078 (76,30%) casos de dengue, 56.769 (23,65%) de chikungunya e 109 (0,05%) de zika. 726 óbitos foram notificados e 225 (30,8%) confirmados, sendo 88 (39,1%) por dengue; 126 (56,0%) por chikungunya, 11 (4,9%) com coinfecção por dengue e chikungunya, não havendo confirmação de óbitos por zika. Os óbitos ocorreram em 10 das 12 regiões de desenvolvimento. A Região Metropolitana apresentou a maior frequência com 145 óbitos (64,5%) e a maior letalidade (0,13%). A região da Mata Norte apresentou o maior coeficiente geral de mortalidade (3,96/100 mil habitantes). 121 (53,8%) óbitos ocorreram no sexo masculino e 104 (46,2%) no sexo feminino. 34,0% (N=76) estavam na faixa etária de 60 a 79 anos, 74,0% (N=166) apresentavam algum tipo de comorbidades. O período de evolução clínica da doença a ocorrência do óbito, variou de 0 – 168 dias, com média de 34,7 dias, em relação ao total de óbitos (N=225). Entre os sintomas apresentados pelos pacientes antes do óbito, a febre foi a mais frequente, notificada em 86,2% (N=194), seguida de mialgia (N=137/60,8%) e artralgia (N=133/59,1%). Os sintomas hemorrágicos foram notificados em 32,8% (N=74) dos óbitos e os sintomas neurológicos foram notificados em 44,4% (N=100) dos óbitos. Sobre o itinerário terapêutico percorrido pelos pacientes durante a evolução clínica das doenças, 23,6% (N=53) foram assistidos apenas com 01 atendimento hospitalar antes do óbito; 2,6% (N=06) foram assistidos pela atenção primária a saúde e 64,9% (N=146) não foram assistidos com internamento para estadiamento das doenças. 47,0% (N=106) do total de óbitos foram notificados pelo Serviço de Verificação de Óbito (SVO) e 82,2% (N=185) tinham diagnóstico laboratorial. O monitoramento entomológico não revelou

correlação entre o índice de infestação predial do *Aedes aegypti* e a ocorrência das arboviroses. Os dados deste estudo permitem afirmar a necessidade de investimento para ampliação e qualificação da rede de apoio ao diagnóstico, bem como no fortalecimento da educação permanente para as ações de vigilância, controle e assistência aos pacientes, principalmente no tocante a classificação de risco de pacientes suspeitos. A ampliação das equipes de vigilância em saúde para realizar análises da situação de saúde por território é uma importante ferramenta para o controle vetorial do *Aedes aegypti*. Além de reforçar a importância de uma vigilância virológica mais estruturada e ativa no estado de Pernambuco em todas as regiões de desenvolvimento.

Palavras-chaves: Arbovírus, *Aedes aegypti*, Coinfecção, Óbitos, Itinerário Terapêutico.

Abstract

This thesis aimed to describe the distribution of the incidence of arboviruses and mortality indicators in the population of the 12 development regions of Pernambuco from 2015 to 2018. An epidemiological, observational, cross-sectional and descriptive study of probable cases and confirmed deaths from arboviruses was carried out. The analyzed data are secondary, collected at the State Health Department (SES-PE), the cases were extracted from the information systems of the Ministry of Health (SINANWEB and SINAN NET) and the deaths from the investigation questionnaires of home and hospital deaths, instruments extracted from the operational protocol for the investigation of suspected deaths from arboviruses in Pernambuco. In the period, Pernambuco presented a frequency of 239,956 cases of arboviruses, being: 183,078 (76.30%) cases of dengue, 56,769 (23.65%) of chikungunya and 109 (0.05%) of zika. 726 deaths were reported and 225 (30.8%) confirmed, 88 (39.1%) due to dengue; 126 (56.0%) by chikungunya, 11 (4.9%) with co-infection with dengue and chikungunya, with no confirmed deaths from zika. Deaths occurred in 10 of the 12 development regions. The Metropolitan Region had the highest frequency with 145 deaths (64.5%) and the highest lethality (0.13%). The Mata Norte region had the highest overall mortality rate (3.96/100,000 inhabitants). 121 (53.8%) deaths occurred in males and 104 (46.2%) in females. 34.0% (N=76) were between 60 and 79 years old, 74.0% (N=166) had some type of comorbidity. The period of clinical evolution of the disease to the occurrence of death ranged from 0 - 168 days, with an average of 34.7 days, in relation to the total number of deaths (N=225). Among the symptoms presented by patients before death, fever was the most frequent, reported in 86.2% (N=194), followed by myalgia (N=137/60.8%) and arthralgia (N=133/59.1%). Bleeding symptoms were reported in 32.8% (N=74) of deaths and neurological symptoms were reported in 44.4% (N=100) of deaths. Regarding the therapeutic itinerary followed by the patients during the clinical evolution of the diseases, 23.6% (N=53) were assisted with only 01 hospital care before death; 2.6% (N=06) were assisted by primary health care and 64.9% (N=146) were not assisted with hospitalization for disease staging. 47.0% (N=106) of the total number of deaths were reported by the Death Verification Service (SVO) and 82.2% (N=185) had a laboratory diagnosis. Entomological monitoring revealed no correlation between the rate of Aedes aegypti building infestation and the occurrence of arboviruses. The data from this study allow us to

affirm the need for investment to expand and qualify the diagnostic support network, as well as the strengthening of permanent education for surveillance, control and assistance to patients, especially regarding the risk classification of suspected patients. The expansion of health surveillance teams to carry out analyzes of the health situation by territory is an important tool for the vector control of Aedes aegypti. In addition to reinforcing the importance of a more structured and active virological surveillance in the state of Pernambuco in all development regions.

Key words: Arbovirus, *Aedes aegypti*, Coinfection, Deaths, Therapeutic Itinerary.

Sumário

1 Introdução..... 15
2 Revisão de Literatura..... 18
2.1 Arbovírus..... 18
2.2 Arboviroses..... 18
2.3 Dengue..... 20
2.4 Chikungunya..... 23
2.5 Zika..... 26
2.6 Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ)..... 28
2.7 Coinfecção por arbovírus..... 29
2.8 Síndromes neurológicas decorrentes dos arbovírus: DENV, ZIKV, CHIKV..... 30
2.9 Óbitos por arboviroses..... 31
2.9.1 Protocolo de Investigação de Óbito por Arbovírus Urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika..... 32
2.10 Vigilância e controle vetorial..... 33
2.10.1 Levantamento Rápido de Índice do Aedes aegypti – LIRAa..... 35
2.11 Referências..... 38
3 Objetivo geral..... 43
3.1 Objetivos específicos..... 43
4 Material e Métodos..... 44
4.1 Tipo e Local do Estudo..... 44
4.2 Tipo de Amostra, Coleta e Análise de Dados..... 45
4.3 Aspectos Éticos..... 46
5 Capítulo I - Aspectos epidemiológicos e entomológicos em tríplice epidemia por arbovírus em regiões de um estado do Nordeste Brasileiro..... 47
Resumo..... 47
Abstract..... 48
Introdução..... 49
Material e métodos..... 50
Resultados..... 52
Discussão..... 58
Referências..... 62
6 Capítulo II - Tríplice Epidemia por Arbovírus: Achados Clínicos e Epidemiológicos dos Óbitos..... 64
Resumo..... 64
Abstract..... 65
Introdução..... 66
Material e métodos..... 68
Resultados..... 69
Discussão..... 74
Referências..... 77
7 Capítulo III - Coinfecção e itinerário terapêutico dos óbitos confirmados por arbovírus em tríplice epidemia..... 79

Resumo..... 79
Abstract..... 80
Introdução..... 81
Material e métodos..... 82
Resultados..... 83
Discussão..... 89
Referências..... 94
8 Considerações finais..... 96
9 Anexos..... 98

Lista de Figuras

Figura 01	Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2021.....	44
Capítulo I		
Figura 01	Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2021.....	51
Figura 02	Mapa categorizado com a distribuição do coeficiente de incidência de casos de Arboviroses / 100 mil habitantes, Regiões de Desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.....	53
Figura 03	Densidade dos óbitos, segundo classificação final, Pernambuco 2015 a 2018.....	55
Figura 04	Mapa categorizado com a distribuição do coeficiente de letalidade dos óbitos por Arboviroses nas Regiões de Desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.....	56
Figura 05	Dispersão da correlação linear do IIP e incidência das arboviroses acumuladas, dengue e chikungunya, segundo região de desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.....	58
Capítulo II		
Figura 01	Pirâmide da faixa etária dos óbitos confirmados, segundo classificação final, Pernambuco 2015 a 2018.....	69
Figura 02	Frequência de sintomas clínicos desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.....	71
Figura 03	Dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por Arboviroses, Pernambuco 2015 a 2018.....	71
Capítulo III		
Figura 01	Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2021.....	83
Figura 02	Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco, 2015 a 2018.....	87
Anexos		
Anexo 03	Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2015.....	100

Anexo 04	Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2016.....	100
Anexo 05	Figura da Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2017.....	101
Anexo 06	Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2018.....	101
Anexo 07	Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo óbitos confirmados com por dengue, Pernambuco 2015 a 2018.....	102
Anexo 08	Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo óbitos confirmados para chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018....	102
Anexo 09	Dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo óbitos confirmados por dengue, Pernambuco 2015 a 2018....	103
Anexo 10	Dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo óbitos confirmados por chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.....	103
Anexo 11	Teste de correlação entre o índice de Infestação Predial (IIP) do *Aedes aegypti* e a ocorrência de dengue, por regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2015.....	104
Anexo 12	Questionário de investigação de óbitos por arboviroses – Domiciliar.....	105
Anexo 13	Questionário de investigação de óbitos por arboviroses – Unidade de Saúde.....	108
Anexo 14	Declaração de Anuência da Secretaria Estadual de Saúde – SES-PE.....	114
Anexo 15	Parecer do Comitê de Ética.....	115

Lista de Tabelas

Tabela 01	Distribuição da Classificação dos Índices de Infestação por Aedes aegypti, Ministério da Saúde, 2009.....	37
Capítulo I		
Tabela 01	Distribuição do Índice de Infestação Predial do Aedes aegypti, por região de desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.....	57
Capítulo II		
Tabela 01	Frequência (n) e percentual (%) das comorbidades pré-existentes dos pacientes que evoluíram para o óbito por Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.....	70
Tabela 02	Frequência de sintomas hemorrágicos desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por arboviroses, segundo o tipo de sintoma, Pernambuco, 2015 a 2018.....	72
Tabela 03	Frequência das alterações neurológicas desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado de Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.....	73
Capítulo III		
Tabela 01	Distribuição da frequência de casos e óbitos por arboviroses, segundo coeficiente de incidência por 100 mil habitantes, letalidade e região de desenvolvimento, Pernambuco, 215 a 2018.	84
Tabela 02	Frequência das comorbidades preexistentes dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco, 2015 a 2018.....	85
Tabela 03	Frequência dos sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.....	86
Tabela 04	Frequência dos sintomas neurológicos, segundo tipo de sintomas dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.....	87
Tabela 05	Frequência do Itinerário terapêutico percorrido pelos pacientes durante a evolução da doença a ocorrência do óbito, Pernambuco, 2015 a 2018.....	88
Anexos		
Anexo 01	Tabela de distribuição das frequências do coeficiente de incidência das arboviroses, por Região de desenvolvimento e período de ocorrência, Pernambuco 2015 a 2018.....	98
Anexo 02	Tabela de distribuição das frequências do coeficiente geral de mortalidade, letalidade das arboviroses, por Região de desenvolvimento, Pernambuco 2015 a 2018.....	99

Lista de Abreviaturas

ACE	Agentes de Combate as Endemias
ACS	Agentes Comunitários de Saúde
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BPC	Benefício de Prestação Continuada
CGM	Coeficiente Geral de Mortalidade
CHIKV	Vírus da Chikungunya
CI	Coeficiente de Incidência
CREMEPE	Conselho Regional de Medicina do Estado de Pernambuco
DENV	Vírus da Dengue
ELISA	do inglês, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
hNPCs	Células progenitoras neurais humanas
IIP	Índice de Infestação Predial
IIT	do inglês, Incompatible insect technique
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LIRAa	Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti
MEDTROP	Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
NS1	do inglês, Non Structural
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PNCD	Programa Nacional de Controle da Dengue
PTT	Tempo de tromboplastina parcial
QGIS	Multiplataforma de Sistema de Informações Geográficas
RMR	Região Metropolitana do Recife
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase
SCZ	Síndrome congênita associada ao vírus zika
SES-PE	Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIG	Sistema de Informações Geográficas
SISPNCD	Sistema de Informação do Programa de Controle da Dengue
SIT	do inglês, Sterile insect technique
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVO	Serviço de Verificação de Óbitos
TAP	Tempo de protrombina
UBS	Unidades básicas de saúde
UBV	Ultrabaixo volume

VHS	Velocidade de hemossedimentação
ZIKV	Vírus da Zika

1. Introdução

Arbovírus, são vírus transmitidos por artrópodes que tem parte de seu ciclo replicativo ocorrendo nos insetos. Causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente sendo os de importância médica membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LOPES et al., 2014). São zoonóticos, expandiram-se rapidamente em todo o mundo nos últimos anos e os mais importantes em termos epidemiológicos no Brasil são transmitidos pelos mosquitos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (PATTERSON et al., 2016). As arboviroses mais comuns em ambientes urbanos são: Dengue, Zika e Chikungunya, onde a cocirculação simultânea destes arbovírus tem criado cenários intrigantes e potencialmente alarmantes para o contexto de saúde pública (VOGELS et al., 2019).

A dengue está distribuída por todos os trópicos e a variação espacial local na transmissão do vírus é fortemente influenciada pela chuva, temperatura, urbanização e distribuição do principal vetor, *Aedes aegypti* (GUZMAN et al., 2016). Mesmo após a introdução e disseminação dos vírus da chikungunya e zika, a doença permanece como importante problema de saúde pública no Brasil. O vírus da chikungunya (CHIKV) foi descrito pela primeira vez em 1950, sua primeira emergência documentada ocorreu com sua introdução no sudeste asiático e na Índia. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque (Amapá), e na Bahia foi identificado o genótipo africano (HONÓRIO et al., 2015; DONALISIO et al., 2015). O vírus Zika (ZIKV) foi identificado como o agente etiológico de doença exantemática aguda no Brasil desde abril de 2015, e no mesmo ano neuropediatras do Recife, Pernambuco, deram o sinal de alerta sobre uma epidemia de microcefalia (CAMPOS et al., 2018; DE ARAÚJO et al., 2016).

Foi neste surto de infecção em gestantes pelo ZIKV que pela primeira vez foi descrita a Síndrome congênita associada à infecção ao vírus Zika (SCZ), sendo classificada como um conjunto de sinais e sintomas apresentados por crianças nascidas de mães infectadas por esse vírus durante a gestação, onde inicialmente as principais complicações descritas nestas crianças foram às microcefalias e os distúrbios cerebrais, posteriormente também foram identificados achados no desenvolvimento psicomotor, físico e problemas no Sistema Nervoso Central (SNC)

(ALVES et al., 2016; HEUKELBACH et al., 2016; FRANÇA et al., 2018; HAMAD et al., 2020).

Em teoria, o controle efetivo da disseminação destas doenças requer a redução da razão de vetores competentes para hospedeiros humanos suscetíveis. As táticas de controle vetoriais geralmente combinam a pulverização de inseticidas, para redução de mosquitos adultos e a identificação e eliminação de criadouros das formas imaturas do vetor (ABAD-FRANCH et al.,2017). Mesmo antes da introdução dos vírus da chikungunya e do zika no Brasil, já havia consenso que o modelo tradicional de controle vetorial não era capaz de impedir a expansão da Dengue para áreas então indenes, se mostrando um modelo ineficaz, pouco sustentável nos mais diversos contextos (NETO et al., 2016 partes I; NETO et al., 2016 partes II). O Ministério da Saúde enfatiza que para o efetivo enfrentamento, é necessário a implementação de uma política baseada na intersetorialidade, onde o controle vetorial do *Aedes aegypti* seja uma ação de responsabilidade coletiva e que não apenas restrita ao setor saúde e seus profissionais. (MEDRONHO, 2006; BRASIL et al., 2009).

No Brasil, o cenário epidemiológico das arboviroses urbanas é bastante complexo, com a circulação simultânea dos quatro sorotipos dos vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), além da circulação, a partir de 2014, do vírus Chikungunya (CHIKV) e, em 2015, do vírus Zika (ZIKV). No período de 2008 e 2019 foram notificados no país aproximadamente 11,6 milhões de casos de dengue, chikungunya e zika (DCZ), mais da metade destes foram notificados entre os anos de 2015 a 2020. Neste mesmo período foram confirmados 7.043 óbitos por essas doenças (Brasil, 2020). Com frequência, os quadros clínicos graves dessas doenças são conhecidos após extensas epidemias, muitas vezes mostrando um impacto imprevisível na morbimortalidade da população. A sinergia epidemiológica entre surtos destes vírus resultou na coinfecção de humanos. Diagnosticar estas coinfecções, prevenir complicações, iniciando o tratamento de suporte em tempo hábil é um desafio para as equipes de saúde pública, por que apesar do impacto potencial na saúde pública, sabe-se muito pouco sobre a ocorrência e as consequências de tais infecções (VOGELS et al., 2019; ABHISHEK et al., 2019).

Desde 2015, o cenário epidemiológico de Pernambuco apresentou uma maior complexidade, devido à circulação do CHIKV e ZIKAV, além da circulação dos quatro

sorotipos da dengue já endêmico no estado. Em 2015 até a semana epidemiológica 45 (04/01/15 a 14/11/15), foram detectados todos os quatro sorotipos da dengue (DENV 1, 2,3 e 4) circulando no estado. Pernambuco notificou os primeiros casos autóctones de chikungunya em 2015, em 2016, ocorreu à primeira epidemia da doença e em 2017 e 2018, observou-se uma redução no número de casos em relação aos anos anteriores. Os primeiros casos suspeitos de zika foram registrados em 2015, juntamente com os casos de dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde – SINANWEB (PERNAMBUCO, 2015; PERNAMBUCO, 2022).

Diante da ocorrência dos primeiros óbitos por Chikungunya e Zika em 2015, o Ministério da Saúde, adaptou os protocolos de investigação de óbitos por dengue para investigação de óbitos por arboviroses. No estado de Pernambuco, a Secretaria Estadual de Saúde durante o 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MedTrop) em 2018, lançou o protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses para subsidiar a investigação, discussão e encerramentos dos casos para avaliação nos comitês estadual e municipais de discussão dos casos suspeitos por arboviroses que evoluíram para o óbito, com o objetivo de realizar a classificação final, confirmando ou descartando as hipóteses diagnósticas das arboviroses. Desta forma, este estudo objetivou descrever os aspectos epidemiológicos dos óbitos confirmados por arboviroses no estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2018.

2. Revisão de Literatura

2.1. Arbovírus

Os arbovírus são vírus mantidos em natureza, mediante transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados susceptíveis e artrópodes hematófagos. Multiplicam-se nos tecidos de artrópodes e produzem viremia nos vertebrados, sendo transmitidos a novos vertebrados suscetíveis por meio da picada do inseto, após um período de incubação extrínseca. Têm uma ampla distribuição geográfica, com poucas exceções, são zoonóticos e os mais importantes em termos médicos são transmitidos por mosquitos. A floresta amazônica é considerada uma das maiores reservas do mundo, não só devido às condições climáticas favoráveis, mas também pela grande diversidade da fauna. Os arbovírus com importância médica em humanos e outros animais são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae, Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (TRAVASSOS DA ROSA et al., 1997; LOPES et al.,2014; CASSEB et al., 2013).

O genoma dos arbovírus é constituído por ácido ribonucleico (RNA) com grande plasticidade genética e alta frequência de mutações, o que permite adaptações a hospedeiros vertebrados e invertebrados. Este genoma pode ser segmentado ou não e se apresentar com uma ou duas fitas. Os vírus das famílias Flaviviridae e Togaviridae, possuem genomas não segmentados, causam morbidade e mortalidade significativas e representam uma ameaça constante à saúde pública em todo o mundo. No Brasil, os arbovírus de maior circulação e importância epidemiológica pertencem a estas famílias sendo dos gêneros: *Flavivírus* (DENV: Dengue; ZIKV: Zika) e *Alphavirus* (CHIKV: Chikungunya). Eles pertencem aos grupos antigênicos A (Família: *Togaviridae*; Gênero: *Alphavirus*) e B (Família: *Flaviviridae*; Gênero: *Flavivírus)*. As principais manifestações clínicas em seres humanos podem ser reunidas como síndrome febril, síndrome febril exantemática, febre hemorrágica e encefalites (TRAVASSOS DA ROSA et al., 1997; CAMPOS et. al., 2018; CARVALHO et. al., 2016; BRACKNEY et al., 2020).

2.2. Arboviroses

A emergência de arboviroses tem sido notificada em diferentes regiões do planeta em decorrência de mudanças genéticas no vírus, alteração da dinâmica

populacional de hospedeiros e vetores ou por fatores ambientais de origem antropogênica. O impacto da cocirculação viral destes arbovírus ainda é pouco conhecido e teoricamente resultaria em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que poderiam ser o gatilho para doenças autoimunes. Com frequência, os quadros clínicos graves são conhecidos após extensas epidemias, muitas vezes mostrando impacto imprevisível na morbidade e mortalidade diretamente na população. A reemergência da dengue em contexto de grandes epidemias, hiper endemicidade e cocirculação de vários sorotipos, também tem sido associada ao aumento de casos graves em várias partes do mundo. A ocorrência de óbitos em epidemias pelo vírus da Chikungunya (CHIKV) não era conhecida até a epidemia da Ilha Reunião no Oceano Índico e pela infecção pelo vírus Zika (ZIKV) durante a epidemia de outubro de 2013 a março de 2014 na Polinésia Francesa. Após a emergência do ZIKV no Brasil e restante das Américas, a infecção também foi associada à síndrome de Guillain-Barré, a encefalites fatais em adultos, a óbitos fetais, microcefalia e outras malformações fetais e síndrome do Zika congênito (DE SOUZA, 2016; DONALISIO et al., 2017; MARTINS et al.,2020).

O diagnóstico das arboviroses representa um desafio para a saúde pública, na medida em que essas doenças apresentam quadro clínico semelhante, sendo ainda mais dificultado pela possibilidade de ocorrência de infecção cruzada em testes sorológicos, haja vista a ampla variedade de arbovírus circulantes no país (LIMA-CAMARA TN, 2016). Assim, o diagnóstico laboratorial pode ser realizado por métodos diretos para detecção viral, como o isolamento do vírus por inoculação em células ou identificação do vírus por transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR). A confirmação do agente viral pode ser realizada também, por meio da pesquisa de anticorpos por testes sorológicos, ensaios de neutralização, fixação de complemento, inibição da hemaglutinação e imuno-histoquímica. Para este grupo de doenças a abordagem terapêutica e preventiva, também se constitui um desafio por não se dispor de tratamento antiviral específico, sendo o tratamento apenas sintomático, a sua contenção limitar-se ao controle vetorial, não dispondo ainda de uma imunização eficaz (DOS SANTOS BENICIO et al., 2021).

2.3. Dengue

Os primeiros vírus da dengue (DENV) foram isolados de soldados que adoeceram em Calcutá, Índia, Nova Guiné e Havaí, mas a transmissão real foi documentada pela primeira vez por H. Graham em 1903. As primeiras epidemias de doenças semelhantes à dengue relatadas na literatura médica ocorreram quase simultaneamente em 1779 no Cairo e Batávia, Indonésia. A doença se apresenta como uma infecção viral sistêmica autolimitada, transmitida entre humanos por mosquitos. O vírus Dengue (DENV) é representado por quatro sorotipos, DENV-1 a DENV-4, sendo os sorotipos DENV-1 e DENV-2 relatados inicialmente por volta de 1940 e o DENV-3 e DENV-4 isolados pela primeira vez durante epidemias nas Filipinas em 1956. Estes sorotipos virais estão relacionados aos sorotipos do gênero *Flavivírus*, da família *Flaviviridae* (GUBLER, 2019; SIMMONS et al., 2012; FERREIRA et al., 2009)

Após a picada do mosquito e a inoculação do vírus, as partículas virais são capturadas por células dendríticas intradérmicas que promovem sua disseminação para linfonodos locais, células musculares lisas, estriadas e fibroblastos, levando em seguida à viremia do organismo. Uma questão importante quanto ao vírus da dengue é seu tropismo por células fagocitárias, que se tornam significativas para a replicação viral. A produção de citocinas e outros mediadores séricos em níveis elevados podem estar relacionados à febre, ao mal-estar, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento anormal de plasma, hipovolemia, choque, alterações hemostáticas e à síndrome de extravasamento vascular generalizado. Diferentes fatores podem desencadear dengue grave, os associados ao vírus, referem que os sorotipos DENV-4 e DENV-2 são mais patogênicos do que DENV-3 e DENV-1. Além disso, há a situação em que a imunoamplificação dependente de anticorpos ocorre quando uma pessoa é novamente infectada, mas por um sorotipo diferente (SAITO et al., 2017; RUIZ et al., 2020).

O seu espectro clínico é muito amplo, variando de formas assintomáticas ou oligo sintomáticas até formas graves e letais. Essas manifestações permitem classificar a doença, de acordo com os critérios atuais propostos pela OMS, como a dengue (conhecido anteriormente como dengue clássico ou dengue) ou como dengue grave (conhecido anteriormente como dengue hemorrágica). Deve-se suspeitar de

dengue quando uma febre alta (40°C / 104°F) é acompanhada por dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro orbitária durante a movimentação dos olhos, dores musculares e articulares, náuseas, vômito, dor lombar; mal-estar generalizado, exantema, petéquias com prova do laço positiva em pés, mãos, braços e pernas. Os sintomas geralmente duram de 2 a 7 dias, após um período de incubação de 4 a 10 dias após a picada de um mosquito infectado (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2014; OPAS/OMS, 2021).

A maior ou menor gravidade destes sintomas pode estar relacionada com as características fisiológicas individuais e virais. Dengue sem sinais de alerta corresponde à fase febril aguda, enquanto na dengue com sinais de alerta ocorre a diminuição abrupta da temperatura, dor abdominal intensa e contínua, náusea e vômitos persistentes, hepatomegalia, redução do nível de consciência, sangramentos espontâneos, sinais clínicos de acumulação de líquidos (derrame pleural, ascite, derrame pericárdico) e o aumento do hematócrito acompanhado de diminuição das plaquetas, caracterizam os chamados sinais de alerta, que resultam do aumento da permeabilidade capilar com extravasamento de plasma para o terceiro espaço e determinam o início da fase crítica. A atenção para a presença de sinais de alerta no curso da evolução da dengue é fundamental, pois indica a possibilidade de evolução para dengue grave. A dengue grave é uma complicação potencialmente fatal devido ao vazamento de plasma, acúmulo de líquidos, dificuldade respiratória, hemorragia grave ou insuficiência de órgãos. Os sinais de alerta ocorrem entre 3 e 7 dias após os primeiros sintomas em conjunto com uma diminuição da temperatura corporal (abaixo de 38°C/100°F). As 24 a 48 horas iniciais que seguem a fase crítica podem ser letais, portanto, é necessária assistência médica adequada para evitar complicações e risco de morte (VALLE et al., 2015; SAITO et al., 2017).

O diagnóstico da doença envolve critérios clínico-laboratoriais além da caracterização da situação epidemiológica da localidade. As alterações laboratoriais são analisadas por exames específicos e inespecíficos. A importância destes testes e de suas corretas interpretações estão diretamente correlacionados com o melhor diagnóstico e tratamento do paciente, pois, têm importância na evolução clínica da doença, devido às suas diferentes manifestações, além de contribuir para fins de vigilância epidemiológica, no isolamento e na identificação e tipagem do vírus (XAVIER et al., 2014).

Os exames específicos devem contribuir principalmente para fins de vigilância epidemiológica, visto que a presença de anticorpos da classe IgG significa memória imunológica e uma soroconversão pode traduzir nova infecção, enquanto a presença de anticorpos da classe IgM indica a fase aguda da doença. A pesquisa de antígenos do vírus da dengue mostra maior sensibilidade nos primeiros dias da doença, que pode ser realizada por meio de exames específicos, como o isolamento do vírus, reações sorológicas, imuno-histoquímica, teste de proteínas não estruturais e determinações de anticorpos ou antígenos específicos. Já os exames inespecíficos podem ser caracterizados por determinações como hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial (PTT), tempo de protrombina (TAP), dosagem do complemento C3, D-dímero, dosagem de proteínas totais e frações, ureia, creatinina, dos eletrólitos (sódio, potássio e cloro), das transaminases (ALT e AST), proteína C-reativa (PCR) e gasometria. A proteína NS1, identificada como um marcador precoce da dengue aguda, está presente entre o primeiro e o nono dia após o início da doença, entretanto, após a soroconversão, pode ser difícil detectá-la no soro. Diferentes grupos em vários países relataram baixa sensibilidade nos ensaios NS1 em comparação com os métodos moleculares, principalmente em populações que sofreram surtos sequenciais desta doença. (XAVIER et al., 2014; BORGES et al., 2021).

Não existe um tratamento específico para a dengue. A manutenção do volume de fluido corporal do paciente é de extrema importância no cuidado da dengue grave. Os cuidados médicos não devem esperar a transferência para as unidades específicas, devendo ser iniciados imediatamente no local de atendimento conforme a classificação da gravidade da dengue. As condições médicas pré-existentes como: cardiopatia, diabetes, pneumopatia crônica, gravidez, devem ser acompanhadas em todas as etapas, adequando-se o tratamento geral da dengue às necessidades especificas de cada situação. O desenvolvimento de terapêuticas eficazes tem sido lento, apesar dos avanços notáveis na compreensão da patogênese da doença e do investimento considerável na descoberta de drogas antivirais. As vacinas em desenvolvimento avançado ainda apresentam falhas e decorrentes riscos aos indivíduos vacinados, sendo estes derivados da interação entre sorotipos, exposição pós-vacinal ao vírus, queda da proteção vacinal, quantidade de doses administradas e risco em desenvolver gravidade, sendo necessária uma melhor compreensão

acerca da imunidade natural e aquela estimulada pela vacinação, bem como a interação destas. (WILDER-SMITH, 2019; DIAS et al., 2020).

2.4. Chikungunya

O Chikungunya (CHIKV) é um RNA vírus, de polaridade positiva, pertencente à família Togaviridae do gênero Alphavirus, seu diâmetro é de 60-70nm, tem capsídeo icosaédrico envolto por uma membrana lipídica. O CHIKV foi descrito pela primeira vez em 1950, com três genótipos: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África e asiático. Após ser isolado em 1952, na Tanzânia, a primeira emergência documentada do CHIKV ocorreu com sua introdução no sudeste asiático e na Índia, instalando-se em um ciclo esporádico de transmissão urbana pelo Aedes aegypti. Em 2004, no Quênia ocorreu a segunda emergência que se disseminou por diversas ilhas do Oceano Índico, atingindo a Índia e sudeste asiático. Na Itália e na França também ocorreram transmissões autóctone, onde o Aedes albopictus atuou como vetor. Em outubro de 2013, o CHIKV chegou às Américas pelo Caribe. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque (Amapá), e na Bahia foi identificado o genótipo africano (HONÓRIO et al., 2015; DONALISIO et al., 2015).

Durante a inoculação do CHIKV na pele humana através da picada do mosquito, a saliva inoculada juntamente com o vírus, contém uma série de moléculas com propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, o que induz a uma infiltração celular precoce e ao aumento de citocinas. Em seguida, ocorre uma fase de intensa reprodução viral nos fibroblastos e macrófagos cutâneos, disseminação por drenagem para os gânglios linfáticos, onde a reprodução é intensificada antes de o vírus ser liberado para a circulação, com posterior disseminação e consequente comprometimento de órgãos-alvo, como articulações e músculos. A doença crônica articular pode resultar de infecção persistente por CHIKV em tecidos musculoesqueléticos. O antígeno e o RNA do CHIKV foram detectados em amostras de biópsia de tecido sinovial coletadas de um paciente que sofre de dor crônica nas articulações. O antígeno CHIKV também foi detectado em células musculares satélite em uma amostra de biópsia de tecido muscular coletada de um paciente durante uma recaída de dor musculoesquelética crônica (MORRISON, 2014; MARQUES et al., 2017).

A doença causada pelo CHIKV, conhecida como febre de chikungunya, é caracterizada pela presença de uma síndrome febril com temperatura superior a 39° C, de início súbito, acompanhada por artralgias e/ou mialgias. A doença pode evoluir em três fases: aguda, com duração de sete a 14 dias; subaguda, com duração de até três meses; e crônica, com persistência dos sintomas por mais de três meses. Apenas 5 a 25% das infecções por CHIKV são assintomáticas. Podem ocorrer sintomas como: cefaleia, fadiga, náusea, vômito, poliartrite migratória, sintomas conjuntivais e artralgia, sintomatologia mais marcante, que em alguns pacientes pode persistir por meses ou anos e, às vezes, evolui para artropatia crônica incapacitante. A artralgia é tipicamente simétrica e afeta principalmente as articulações periféricas, incluindo punhos, joelhos, tornozelos e as pequenas articulações da mão. Os sinais e sintomas adicionais da doença incluem artrite, com as articulações frequentemente exibindo sensibilidade e inchaço, tenossinovite, erupção cutânea e mialgia, particularmente na região lombar e nos músculos das pernas. Além dessas características clínicas, manifestações neurológicas e cardíacas graves são observadas. Esses resultados mais graves costumam ocorrer em neonatos, em pacientes com mais de 65 anos de idade e naqueles com condições médicas subjacentes (AZEVEDO et al., 2015; MORRISON, 2014).

O diagnóstico da chikungunya inclui a confirmação laboratorial da infecção, baseado na sorologia, PCR em tempo real (RT-PCR) ou isolamento viral, associado à presença de quadro clínico sugestivo da doença. As técnicas moleculares têm substituído as sorológicas. A viremia pode durar em torno de quatro a seis dias ou persiste por mais de 12 dias após início dos sintomas. O vírus pode ser isolado de amostras de sangue obtidas durante os primeiros sete dias de doença, enquanto o ácido nucleico viral é detectável nas primeiras duas semanas desde o início dos sintomas, utilizando o RT-PCR, enquanto o teste ELISA pode ser útil para a detecção de anticorpos IgM e IgG nas fases agudas e convalescente. O nível de IgM começa a subir do quinto ao sétimo dia após o início dos sintomas e persiste elevado por até dois ou três meses. O IgG é considerado positivo para diagnóstico quando há pelo menos um aumento de quatro vezes sobre valores normais e recomenda-se medi-lo quando as técnicas de detecção do vírus forem negativas. Exames laboratoriais gerais devem ser solicitados e foram observados em estudos de pacientes acometidos por

chikungunya que apresentaram leucopenia, trombocitopenia, neutropenia e anormalidade do perfil hepático (GÓMEZ et al., 2016; CASTRO et al., 2016).

Quanto ao tratamento, não se dispõe de terapia antiviral específica nem vacina preventiva. O objetivo do tratamento, portanto, é controlar a febre, reduzir o impacto do processo imunológico, tratar a dor, eliminar o edema, minimizar os efeitos das erupções e evitar o aparecimento de lesões articulares crônicas. Na fase aguda o objetivo principal é o alívio da dor musculoesquelética, que na maioria dos casos é intensa e incapacitante. Nesta fase devem ser usados analgésicos comuns e/ou opioides fracos, em casos de dor intensa ou refratária, devem ser evitados AINEs e salicilatos. Os corticosteroides (CE) não são recomendados nessa fase para as manifestações musculoesqueléticas. Pacientes que apresentam formas típicas durante a fase aguda, sem sinais de gravidade, podem ser acompanhados ambulatorialmente em unidades básicas de saúde (UBS). Os casos com sinais de gravidade (acometimento neurológico, instabilidade hemodinâmica, dispneia, dor torácica, vômitos persistentes, sangramento de mucosas e descompensação de doença de base) ou que apresentem critérios de internação (neonatos) devem ser acompanhados em unidades com leitos de internação (CASTRO et al., 2016; MARQUES et al., 2017).

Na fase subaguda da febre chikungunya podem ser usados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e/ou medicações adjuvantes para tratamento da dor (anticonvulsivantes ou antidepressivos) nos casos refratários a analgésicos/opioides. Nos pacientes com dor musculoesquelética moderada a intensa ou naqueles com contraindicações ao uso dessas medicações, é recomendado o uso de prednisona ou prednisolona, na dose de até 20 mg/dia, devendo a redução ser feita de modo lento e gradual, de acordo com a resposta do paciente. Na fase crônica, os pacientes que persistirem com dor musculoesquelética localizada ou difusa, sem sinais inflamatórios, além de três meses de doença, a recomendação é usar analgésicos simples ou opioides fracos, a depender da intensidade da dor, nas mesmas doses recomendadas para a fase aguda ou subaguda (MARQUES et al., 2017).

2.5. Zika

O vírus Zika (ZIKV) é um RNA vírus de cadeia simples de polaridade positiva, pertencente ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae, transmitido por Aedes aegypti, foi originalmente isolado de uma fêmea de macaco Rhesus febril na Floresta Zika, localizada próximo de Entebbe na Uganda em 1947. Alguns estudos relatam três linhagens principais do ZIKV, uma original da Ásia e duas da África. Em 2007, casos relacionados ao ZIKV foram documentados fora dos continentes asiático e africano, com destaque para uma epidemia na Polinésia Francesa e a circulação do vírus por vários países da Oceania. Em 2014, uma nova doença febril foi registrada em algumas cidades do Nordeste brasileiro, com registro de casos suspeitos nas cidades de Natal, capital do Rio Grande do Norte, e Recife, capital do estado de Pernambuco, entre outras localidades menores. Após investigações destes casos, foi confirmada a circulação do vírus Zika nesta região do país (VASCONCELOS, 2015; LUZ et al., 2015).

Compreender como ZIKV causa doenças é uma prioridade, mas pouco se sabe sobre esse vírus. A proteína E é a principal proteína de superfície do vírus e está envolvida na ligação molecular entre receptores da célula hospedeira e fusão de suas membranas. As proteínas não estruturais (NS1-NS5) formam o complexo replicativo e desempenham importante papel no antagonismo da imunidade inata do hospedeiro. Outra característica do ZIKV é sua alta atividade de recombinação homóloga. Entre 1947 e 2007 os vírus parecem ter sofrido múltiplos eventos de recombinação. Tal recombinação é incomum nos flavivírus, sendo este fenômeno então atribuído à necessidade do vírus em adaptar-se aos seus hospedeiros. A estrutura de proteínas do Zika pode exibir reação cruzada com uma variedade de proteínas envolvidas no crescimento celular e processos de resposta imune, resultando em alterações de vias bioquímicas e moleculares que desencadeiam a doença; o ZIKV pode estar envolvido direta ou indiretamente na diminuição da proliferação de células progenitoras neural, diferenciação, migração e suas interações; a habilidade do vírus de acessar pontos cruciais do sistema imune, como barreira hematocefálica e abarreira placentária pode explicar o seu tropismo por estes tecidos e subsequentemente suas manifestações clínicas. A transmissão transplacentária da infecção viral da mãe ao feto durante o primeiro trimestre da gravidez resulta na propagação do vírus em células progenitoras neurais humanas (hNPCs), onde a entrada é facilitada pelo receptor AXL, levando à

alteração de sinalizações e alterações imunológicas nas células hospedeiras. A regulação negativa da neurogênese e a regulação positiva do apoptose em hNPCs levam à morte dos neurônios em desenvolvimento (FAYE et al., 2014; MANDACARU, 2019).

O ZIKV é transmitido principalmente pelos mosquitos Aedes aegypti e Aedes albopictus, além da possibilidade de transmissão pela via sexual, por transfusão sanguínea e neonatal, embora não se saiba o real protagonismo dessas vias de transmissão na propagação da infecção. Sua apresentação clínica é inespecífica, com período de incubação variando de três a 12 dias após a picada do mosquito infectado semelhantemente ao descrito para outras arboviroses. As infecções geralmente são assintomáticas, mas quando sintomáticas, manifestam-se principalmente por exantema maculopapular, febre, artrite ou artralgia e conjuntivite. Outros sinais e sintomas como dor retro-orbital, mialgia, cefaleia, edema das extremidades e vômitos podem aparecer. A febre habitualmente é baixa, mas há relatos que ocorreu de forma elevada, chegando a 39º C, em casos ocorridos no Brasil. São relatadas mialgia, dores articulares e dor lombar discreta, essas dores são menos intensas e acometem mais as mãos, joelhos e tornozelos. Geralmente o seu desaparecimento ocorre cerca de uma semana, com duração média de três a cinco dias. A conjuntivite caracteristicamente, não apresenta secreção purulenta. (LUZ et al., 2015; PINTO JUNIOR et al., 2015).

Normalmente a infecção pelo vírus é autolimitada, no entanto o aparecimento de síndromes neurológicas e autoimunes já foram associadas à infecção por ZIKV. Entre as síndromes neurológicas estão a meningoencefalite, meningite, mielite e a síndrome de Guillain-Barré (SGB), sendo que a relação do ZIKV com essa última já foi observada e documentada na Polinésia Francesa e em países da América Central e do Sul, inclusive no Brasil. Durante o surto de Zika em 2015, o Ministério da Saúde foi notificado sobre o aumento de internações por manifestações neurológicas no estado de Pernambuco, incluindo encefalites, neurite óptica, mielites, encefalomielites e SGB, onde estudo científico confirmou a ocorrência de surto de SGB em Pernambuco no primeiro semestre de 2015, concomitante à introdução do vírus Zika nos estados do Nordeste brasileiro (OEHLER et al., 2014; DULGHEROFF et al., 2016; NÓBREGA et al., 2018).

O diagnóstico da infeção aguda por este vírus pode ser realizado por meio de RT-PCR (amplificação por reação em cadeia da polimerase, antecedida de transcrição reversa), a partir de RNA diretamente extraído do soro do doente, preferencialmente colhido até o sexto dia de doença. Anticorpos IgM podem ser encontrados a partir do terceiro dia de doença e anticorpos IgG devem ser pesquisados no soro agudo e convalescente. Um problema em relação aos testes sorológicos é a possibilidade de reação cruzada como resultado de infeções prévias por outros flavivírus e até o momento o tratamento é sintomático (LUZ et al., 2015).

2.6. Síndrome congênita associada a infecção pelo vírus Zika (SCZ)

No final de setembro de 2015, um número crescente de crianças com perímetro cefálico pequeno ou microcefalia foi observado no Nordeste do Brasil, estimado em 29 casos entre agosto e outubro. O ZIKV foi identificado em amostras de sangue e tecido de um recém-nascido e em mães que deram à luz a bebês com microcefalia e anomalias oftalmológicas. Foi neste surto de infecção em gestantes pelo ZIKV que pela primeira vez foi descrita Síndrome congênita associada a infecção pelo vírus Zika (SCZ), sendo classificada como um conjunto de sinais e sintomas apresentados por crianças nascidas de mães infectadas por esse vírus durante a gestação, onde inicialmente as principais complicações descritas nestas crianças foram as microcefalias e os distúrbios cerebrais, posteriormente também foram identificados achados no desenvolvimento psicomotor, físico e problemas no Sistema Nervoso Central (SNC) (ALVES et al., 2016; HEUKELBACH et al., 2016; FRANÇA et al., 2018; HAMAD et al., 2020).

Entre as anormalidades neurológicas observadas destacaram-se a hipertonia global grave com hiperreflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, distúrbio de deglutição, além de respostas auditivas e visuais comprometidas. Algumas crianças apresentam crises convulsivas já no período neonatal, sendo a ocorrência destas crises mais evidentes a partir dos três meses de idade. Os exames de imagem do SNC mostraram marcantes calcificações difusas, puntiformes e predominando na junção córtico-subcortical, podendo estar presente ainda no tronco, núcleos da base e região periventricular. Outros achados incluíram comprometimento do padrão de migração neuronal, além de dilatação ventricular, atrofia cortical, atrofia de tronco ou cerebelo e disgenesias do corpo caloso. Em 1º de fevereiro de 2016, a

OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), sob o marco do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) após o cluster de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos relatados no Brasil (EICKMANN et al., 2016; HEUKELBACH et al., 2016).

A partir da emergência em saúde pública instalada, surgiu a necessidade da estruturação emergencial dos serviços, porém sem que houvesse tempo suficiente para o planejamento das ações e organização de um fluxo de atendimento na rede de assistência à saúde. Neste momento de emergência declarada observou-se o desamparo de famílias e profissionais de saúde frente à revelação de um diagnóstico difícil e inédito; a ausência de estruturação de uma rede de referência e contrarreferência no atendimento às crianças quando recém-diagnosticadas; a imposição de uma rotina exaustiva de cuidados, gerando isolamento social, exaustão e sobrecarga das mães. Esta situação mobilizou o sistema de saúde, de assistência social, o campo científico e jurídico, num esforço conjunto para responder as necessidades destas famílias. Leis foram criadas, como a que priorizou o acesso às crianças acometidas ao Benefício de Prestação Continuada (BPC), no Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), portarias também foram sancionadas de forma emergencial para que fosse garantida e assistência a estas crianças. Devido à complexidade dos casos, a assistência à saúde dessas crianças deve ser realizada por equipe multidisciplinar, incluindo pediatra, neurologistas, profissionais de estimulação precoce, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo, assim como diante do impacto familiar, também é recomendável apoio psicológico aos responsáveis, entretanto a garantia dessa assistência no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda é um desafio no momento (EICKMANN et al., 2016; MENDES et al., 2020).

2.7. Coinfecção por arbovírus

Não é incomum a ocorrência de coinfecção entre as arboviroses: dengue, zika e chikungunya e a sinergia epidemiológica entre surtos de vírus transmitidos por mosquitos *Aedes aegypti*, resultam na coinfecção de humanos. Alguns sintomas característicos, como dor e inchaço prolongado nas articulações (chikungunya), febre hemorrágica (dengue) e conjuntivite (Zika), podem indicar qual arbovírus está causando a doença, mas os exames laboratoriais são essenciais para um diagnóstico

preciso. Diagnosticar a coinfecção e prevenir complicações, iniciando o tratamento de suporte em tempo hábil é um desafio para as equipes de saúde pública. Apesar do impacto potencial na saúde pública, sabe-se muito pouco sobre a ocorrência e as consequências de tais coinfecções (VOGELS et al., 2019; ABHISHEK et al., 2019).

A ocorrência de surtos de arboviroses com sintomatologias clínicas semelhantes pode acarretar a omissão pela busca do diagnóstico diferencial, o que pode impactar no prognóstico de populações especiais como: gestantes, crianças menores de um ano, população maior de 60 anos e pessoas com comorbidades, principalmente quando presente um quadro com coinfecções. Esses dados suportam a necessidade de testes sensíveis e rápidos principalmente em áreas onde estejam ocorrendo surtos, visto que a diferenciação entre os vírus influenciará o manejo clínico e assistência aos pacientes acometidos. Alguns testes sorológicos utilizados para detecção desses arbovírus em hospedeiros vertebrados podem apresentar reação cruzada, dificultando o diagnóstico acurado. A técnica molecular, se possível, deve ser empregada sempre que o número de coinfecção for maior do que o esperado para descartar reatividade cruzada (LIMA-CAMARA, 2016; ABHISHEK et al., 2019; MERCADO-REYES et al., 2019).

2.8. Síndromes neurológicas decorrentes dos arbovírus: DENV, ZIKV, CHIKV.

Relatos na literatura comprovam a relação entre infecção por esses arbovírus e o acometimento do sistema nervoso central e periférico. A ocorrência de manifestações neurológicas associadas à dengue foi descrita inicialmente em 1976, podendo surgir em vigência de doença aguda ou como manifestação pós-infecciosa, consequência de reações imunológicas. Dentre as manifestações neurológicas já descritas encontram-se: síndrome de Guillain Barré (SGB), encefalite, mielite, meningite asséptica, mononeuropatias e polineuropatias. Também já foram relatadas apresentações atípicas da chikungunya com envolvimento do sistema nervoso, incluindo mieloneuropatias, encefalites, SGB, paralisias flácidas e neuropatias. Em relação à zika, são relatados mais frequentemente casos de SGB e à ocorrência de microcefalia em recém-nascidos. A SGB é a manifestação neurológica mais frequentemente associada a essas arboviroses, sendo uma condição neurológica de provável origem autoimune (PEREIRA et al., 2018; MALTA et al., 2017).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica de caráter autoimune, caracterizada por rápida evolução ascendente de fraqueza de membros, quase sempre simétrica, hipo ou arreflexia e dissociação celuloproteica no líquido cefalorraquidiano (LCR). A disestesia tingling frequentemente está associada, e 50% dos pacientes têm paresia facial. Os nervos cranianos são acometidos, sendo o VII nervo craniano é o mais afetado. O envolvimento desses nervos pode levar a alterações na deglutição e na manutenção de ventilação adequada. Um estudo realizado na Região Metropolitana do Recife (RMR) confirmou a ocorrência de surto de SGB em Pernambuco no primeiro semestre de 2015, concomitante à introdução do vírus Zika nos estados do Nordeste brasileiro, com a ocorrência de 44 casos confirmados ou prováveis, com incidência de 1,2/100 mil habitantes na RMR (MANIERO et al., 2016; NÓBREGA et al., 2018).

2.9. Óbitos por Arboviroses

É um desafio distinguir se a doença contribuiu para o óbito, ou em si foi a causa básica do óbito. Se o vírus descompensou as doenças subjacentes, levando ao óbito ou se foi o responsável por este. Este desafio presente nas infecções por arboviroses é de extrema importância para o entendimento do papel de cada infecção no desfecho desfavorável em relação ao curso da doença. Desde que os primeiros casos graves de dengue foram notificados no Brasil, houve a preocupação para a formação de profissionais na gestão dos pacientes e na organização do cuidado ao tratamento, visando a redução dos óbitos. O monitoramento dos casos graves e a investigação sistemática dos óbitos nos serviços de saúde são recomendáveis, visto permitir a identificação dos problemas com a intervenção nos mesmos para melhoria da qualidade da assistência evitando-se assim os desfechos indesejáveis (FIGUEIRÓ et al., 2011; CAVALCANTI et al., 2017)

A dengue impõe grandes demandas aos sistemas de saúde. As epidemias ao longo dos anos têm sido associadas à introdução e/ou circulação alternada de um ou mais sorotipos do vírus, além do aumento no número de pacientes acometidos por formas graves da doença. Embora a dengue grave ocorra em apenas uma pequena proporção das infecções, a identificação precoce de pacientes de alto risco é difícil, o que pode impactar na ocorrência do óbito. As causas da ocorrência de formas graves ainda não estão plenamente estabelecidas, existindo algumas teorias relacionadas à

maior virulência da cepa de vírus infectante, à sequência de infecções pelos diferentes sorotipos do agente etiológico, a fatores individuais do hospedeiro e a uma combinação de todas as hipóteses. Não sendo possível evitar casos de dengue em áreas infestadas pelo *A. aegypti*, o serviço de saúde deve almejar prevenir epidemias de grandes dimensões com redução da letalidade para cerca de 1% das formas graves (TAUIL, 2002; SIMMONS et al., 2012).

Em relação à febre chikungunya a doença não estivera associada a elevadas taxas de letalidade, porém, publicações recentes têm desafiado a visão convencional da natureza não fatal da infecção pelo CHIKV. A ocorrência dos óbitos vem sendo relatadas ao aparecimento de manifestações clínicas com sinais de gravidade associados à idade avançada e à presença de comorbidades. Também foram associados ao aumento da mortalidade: o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) antes da internação, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares. As infecções por Zika geralmente são assintomáticas, porém o aparecimento de síndromes neurológicas e autoimunes como a Síndrome de Guillain-Barré, pode resultar em óbito, porém a alta letalidade relacionada a Zika está associada a Síndrome Congênita do Zika Vírus (MARQUES et al., 2017; ESCOSTEGUY et al., 2020).

A capacidade dos serviços de saúde em detectar óbitos suspeitos por arboviroses não percebidos pela assistência no curso da evolução clínica, podem ser acentuadas por meio da existência de um serviço de verificação de óbitos (SVO) funcionando em articulação com a vigilância epidemiológica e o Lacen - Laboratório Central de Saúde Pública (OLIVEIRA et al., 2018).

2.9.1. Protocolo de Investigação de Óbitos por Arbovírus Urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika.

Em 2016, com o aumento da ocorrência de óbitos supostamente relacionados às arboviroses dengue, zika e chikungunya, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue (CGPNCD) em conjunto com o Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS da Coordenação Geral de Vigilância e Resposta às Emergências em Saúde Pública (EPISUS/CGVR), ambos da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, iniciou um processo de investigação de um aglomerado de óbitos suspeitos em Pernambuco, a partir de um

instrumento elaborado para essa investigação tendo como base o protocolo de investigação de óbitos de dengue. Com base neste trabalho foi elaborado o Protocolo de Investigação de Óbitos por Arbovírus Urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika, que teve como objetivo subsidiar as investigações dos óbitos suspeitos por dengue, chikungunya ou zika no Brasil, visando identificar os fatores associados para ocorrência dos óbitos e propor medidas para melhoria na assistência e vigilância epidemiológica (BRASIL, 2016).

Em 2018, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, durante o 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MedTrop), lançou o protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses no estado de Pernambuco. Este protocolo teve como objetivo subsidiar as investigações epidemiológicas, discussões e encerramentos dos casos no comitê estadual de discussão dos óbitos suspeitos por arboviroses, visando identificar situações que podem ter contribuído com a ocorrência do óbito, além de classificar os óbitos atribuídos à infecção por dengue, chikungunya e zika.

2.10. Vigilância e Controle Vetorial

O objetivo da vigilância das arboviroses no Brasil é detectar precocemente a circulação viral, os aglomerados de casos e focos do vetor, debelá-los em tempo hábil, realizar a investigação de casos suspeitos de acordo com as rotinas preconizadas e adotar as medidas de prevenção e controle pertinentes. Porém, o processo de urbanização desordenado produzindo regiões com alta densidade demográfica com graves deficiências no abastecimento de água e na limpeza urbana, o intenso trânsito de pessoas entre as áreas urbanas tem tornado este objetivo um desafio para as equipes de saúde pública. Tendo em vista todos esses aspectos, o Ministério da Saúde enfatiza que para o efetivo enfrentamento, é necessário a implementação de uma política baseada na intersetorialidade, onde o controle vetorial do *Aedes aegypti* seja uma ação de responsabilidade coletiva e que não apenas restrita ao setor saúde e seus profissionais. (MEDRONHO, 2006; BRASIL et al., 2009).

O modelo de controle de vetorial baseado em ações concentradas em alvos químicos ou biológicos de mosquitos e remoção de seus criadouros não conseguiu impedir a transmissão da dengue em quase todos os países onde a mesma é endêmica. No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) foi

elaborado em 2002 em função do aumento do risco de epidemias, ocorrência de casos graves de dengue e a reintrodução com rápida disseminação do sorotipo 3 no país. O plano foi baseado em ações que envolvem dez componentes principais: vigilância epidemiológica, combate ao vetor, assistência aos pacientes, integração com atenção básica, ações de saneamento ambiental, ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social, capacitação de recursos humanos, legislação, sustentação político-social e acompanhamento e avaliação do PNCD (ZARA et al., 2016).

As ações do PNCD são desempenhadas pelos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate a Endemias (ACE), em parceria com a população, promovendo o controle mecânico e químico do vetor, ações estas centradas em detectar, destruir ou destinar adequadamente reservatórios naturais ou artificias de água que possam servir de depósito para os ovos do Aedes, somado a estratégia de ações educativas realizadas durante as visitas domiciliares destes profissionais de saúde. Nestas ações são utilizados basicamente três tipos de mecanismos de controle: mecânico, biológico e químico (ZARA et al., 2016). Após a tríplice epidemia no país com a introdução do CHIKV e ZIKV e o nascimento de crianças com SCZ, alguns pesquisadores se apressaram em trazer soluções, seja com tecnologias já conhecidas ou com abordagens “inovadoras” ou “alternativas”, para controlar o vetor, que incluíram desde o retorno à ênfase no uso de inseticidas pelo método de ultrabaixo volume (UBV) até a soltura de mosquitos estéreis (produzidos por alteração genética ou por irradiação) como tentativas de diminuição das populações do vetor (VALLE, 2016).

Em fevereiro de 2016, foi realizada a Reunião Internacional para Avaliação de Alternativas para o Controle do *Aedes aegypti* no Brasil, promovida pelo Ministério da Saúde, com apoio da representação brasileira da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com o objetivo de avaliar novas tecnologias para o controle do *Aedes aegypti*, com base em evidências de seus resultados e potencial para utilização em escala ampliada. As recomendações resultantes das discussões foram categorizadas da seguinte forma: 1-Tecnologias recomendadas para inclusão nas diretrizes do PNCD – aquelas com potencial efetividade e segurança, que poderiam ser incorporadas ao rol de ações previstas no PNCD, para a população em geral (Foram destacadas a abordagem eco-bio-social, mapeamento de risco, disseminação de

inseticida por mosquitos utilizando ovitrampas impregnadas e nebulização espacial intradomiciliar); 2-Tecnologias recomendadas para inclusão nas diretrizes do PNCD para a situação específica das gestantes – poderiam ser incorporadas ao rol de ações previstas no PNCD, com potencial efetividade e segurança para a proteção específica às gestantes (Telas e cortinas impregnadas ou não com inseticidas, pulverização de inseticida residual intradomiciliar, proteção individual com repelentes); 3-Tecnologias recomendadas para estudos e pesquisas prioritárias – consideradas promissoras, tendo em vista as evidências disponíveis, que todavia carecem de avaliações adicionais (Controle biológico com a bactéria Wolbachia, mosquitos irradiados (SIT), controle biológico com a bactéria Wolbachia + mosquitos irradiados (SIT+IIT), mosquitos transgênicos, repelentes espaciais domiciliares e larvicidas biológicos). Foi consenso entre especialistas a inexistência de solução única para o controle do *Aedes aegypti* no Brasil, devendo-se lançar mão da implementação de diferentes estratégias de maneira integrada, desde que sejam seguras, eficazes e compatíveis entre si (CRUZ–FRIOCRUZ, 1969).

A implantação e operacionalização de uma política de controle vetorial baseada na intersetorialidade ainda é uma realidade distante ao país. A adoção de abordagens educacionais que conduzam a mudanças de conduta impulsionadas pelo conhecimento transmitido à população acerca das medidas de controle do vetor e características das doenças, além da construção de parcerias com a gestão pública e entidades comerciais, bem como outras ações externas ao setor saúde como, a educação e o planejamento urbano ainda são insipientes, o que impedem o desenvolvimento e o êxito das ações de promoção e prevenção à saúde que influenciem diretamente no controle do *Aedes aegypti* e consequentemente em surtos de arboviroses (FRANÇA et al., 2017).

2.10.1 Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti – LIRAa

Os métodos simplificados de amostragem têm sido propostos com o objetivo de facilitar a obtenção, pelos serviços de saúde, de informações que contribuam para avaliação de programas mediante realização de pesquisas sistemáticas e periódicas. São denominados métodos simplificados por permitirem a obtenção de estimativas associadas a erros aceitáveis e vícios desprezíveis, de forma simples, rápida e econômica. Nos programas de controle de dengue, os índices larvários são os mais

usados e compreendem um grupo constituído por várias propostas metodológicas. O LIRAa tem a vantagem de apresentar, de maneira rápida e segura, os índices de infestações larvários (Predial e Breteau), podendo ser empregado como instrumento de avaliação dos resultados das medidas de controle, incluindo-se também dados referentes aos tipos de recipientes, tornando possível redirecionar ou intensificar algumas intervenções, ou ainda, alterar as estratégias de controle adotadas (BRASIL, 2022).

O LIRAa foi desenvolvido em 2002, para atender à necessidade dos gestores e profissionais que operacionalizam o programa de controle de dengue em dispor de informações entomológicas, com vistas ao fortalecimento das ações de combate vetorial nas áreas de maior risco. Os indicadores entomológicos passíveis de serem construídos por meio dos dados obtidos nesses levantamentos são aqueles que são utilizados na rotina dos programas de combate vetorial: índices de Infestação Predial (IIP), Breteau (IB) e de Tipo de Recipiente (ITR). Por meio do índice infestação predial, pode-se levantar o percentual de edifícios positivos (com a presença de larvas de *A. aegypti*). O índice de Breteau é o índice mais comumente utilizado e leva em consideração a relação entre o número de recipientes positivos e o número de imóveis pesquisados. O índice por tipo de recipiente é a relação em porcentagem entre o número do tipo de recipiente positivo e o número de recipientes positivos pesquisados (para larvas). Este índice ressalta a eventual importância de determinado criadouro, dentre os positivos. A utilização concomitante destes índices proporciona uma avaliação satisfatória da densidade vetorial, fornecendo um parâmetro razoável para a indicação do risco de transmissão de dengue, desde que adequadamente interpretados, podendo ser direcionadas ações específicas conforme preconizado (BRASIL, 2009).

O Índice de Breteau (IB) tem sido utilizado na avaliação da densidade larvária do *Aedes aegypti* e sua mensuração é feita em uma amostra probabilística dos imóveis existentes na área urbana dos municípios infestados. O delineamento de amostragem para cada município é determinado em função da sua densidade populacional e do número de imóveis existentes, sendo considerada uma técnica de amostragem por conglomerados, tendo o quarteirão como a unidade primária de amostragem e o imóvel, a unidade secundária. A área urbana destes municípios deve ser dividida em estratos. A composição destes estratos deve respeitar o intervalo de

8.100 a 12 mil imóveis, sendo o número ideal em torno de nove mil imóveis. 20% dos imóveis, dentro dos quarteirões, devem ser inspecionados. Em algumas situações, poderão ser configurados estratos nos limites de dois mil a 8.100 imóveis, sendo que, neste caso, deve-se inspecionar 50% dos imóveis presentes no quarteirão sorteado. Este procedimento permite a realização do levantamento em pequenos municípios e, também, em áreas que possam restar da configuração dos estratos em municípios maiores (BRASIL, 2022).

Os limiares de risco de transmissão de dengue propostos pelo Programa Nacional de Controle da Dengue para os indicadores obtidos mediante o LIRAa estão demonstrados na tabela de classificação dos índices de infestação por *Aedes aegypti,* tabela 01 (BRASIL, 2009).

Tabela 01. Distribuição da classificação dos índices de infestação por *Aedes aegypti*, Ministério da Saúde, 2009.

IIP (%)	CLASSIFICAÇÃO
< 1	SATISFATÓRIO
1 – 3,9	ALERTA
3,9	RISCO

Referências

1. ABAD-FRANCH, Fernando; ZAMORA-PEREA, Elvira; LUZ, Sergio LB. Mosquito-disseminated insecticide for citywide vector control and its potential to block arbovirus epidemics: entomological observations and modeling results from Amazonian Brazil. PLoS medicine, v. 14, n. 1, p. e1002213, 2017;
2. ABHISHEK, Kumar S.; CHAKRAVARTI, Anita. Simultaneous detection of IgM antibodies against dengue and chikungunya: Coinfection or cross-reactivity?. Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 8, n. 7, p. 2420, 2019.
3. ALVES, Lucas Victor et al. Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 16, p. S27-S31, 2016;
4. AZEVEDO, Raimunda do Socorro da Silva; OLIVEIRA, Consuelo Silva; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Risco do chikungunya para o Brasil. Revista de saúde pública, v. 49, p. 58, 2015;
5. BORGES, Helena Cristina Balthazar Guedes et al. Avaliação dos testes rápidos para diagnóstico da dengue no Brasil. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, v. 9, n. 1, p. 82-90, 2021;
6. BRACKNEY, Doug E.; CORREA, Maria A.; COZENS, Duncan W. The impact of autophagy on arbovirus infection of mosquito cells. PLoS neglected tropical diseases, v. 14, n. 5, p. e0007754, 2020.
7. BRASIL et al. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. 2009;
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 1.126 p.: il. 2021;
9. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo de Investigação de Óbitos por Arbovírus Urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika, disponível em: https://central3.to.gov.br/arquivo/447411/, 2022;
10. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Manual LIRAa, 2013, disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_liraa_2013.pdf, 2022;
11. CAMPOS, Jonatan M. et al. Arboviroses de importância epidemiológica no Brasil. 2018;
12. CARVALHO, Clarissa Duarte Sales; DE SOUZA, Zaqueu Henrique. Reflexão acerca da incidência dos casos de Dengue, Chikungunya e Zica no Brasil. In: Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar. 2016;
13. CASSEB, Alexandre do Rosário et al. Arbovírus: importante zoonose na Amazônia brasileira. Veterinária e Zootecnia, v. 20, n. 3, p. 391-403, 2013;
14. CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha de; LIMA, Rafaela Araújo; NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Chikungunya: a visão do clínico de dor. Revista dor, v. 17, p. 299-302, 2016;
15. CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes et al. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 112, p. 583-585, 2017;

16. DE ARAÚJO, Thalia Velho Barreto et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. The lancet infectious diseases, v. 16, n. 12, p. 1356-1363, 2016;
17. DE SOUZA, Luiz José. Dengue, Zika e Chikungunya–Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Editora Rubio, 2016;
18. DIAS, Kelbia Thais Floresto; FERNANDES, Mariana. DIFICULDADES NA PRODUÇÃO DE VACINA PROFILÁTICA ANTI-DENGUE: ASPECTOS PATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS. Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 1, n. 2, p. 75-75, 2020;
19. DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 18, p. 283-285, 2015;
20. DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; ZUBEN, Andrea Paula Bruno Von. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. Revista de saúde pública, v. 51, p. 30, 2017;
21. DOS SANTOS BENICIO, Pedro Jackson et al. Alterações neurológicas associadas a infecções por arbovírus no Brasil. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 2, p. e6065-e6065, 2021;
22. DULGHEROFF, Ana Carolina Bernardes et al. Zika vírus: o estado da arte. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v. 9, n. 2, p. 34-41, 2016.
23. EICKMANN, Sophie Helena et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. Cadernos de Saúde Pública, v. 32, p. e00047716, 2016;
24. ESCOSTEGUY, Claudia Caminha et al. Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 44, 2020.
25. FAYE, O. et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. PLoS Negl Trop Dis, v. 8, n. 1, p. e2636, 2014;
26. FERREIRA, Beatriz Jansen et al. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 14, p. 961-972, 2009.
27. FIGUEIRÓ, Ana Cláudia et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. Cadernos de Saúde Pública, v. 27, p. 2373-2385, 2011;
28. FRANÇA, Giovanny Vinícius Araújo de et al. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, 2018;
29. GÓMEZ, Mateo Zuluaga; ISAZA, Daniel Vanegas. El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión de la literatura. Iatreia, v. 29, n. 1, p. 65-74, 2016;
30. GUBLER, Duane J. Dengue. In: The arboviruses: epidemiology and ecology. CRC Press, 2019. p. 223-260;
31. GUZMAN, Maria G. et al. Dengue infection. Nature reviews Disease primers, v. 2, n. 1, p. 1-25, 2016;
32. HAMAD, Graziela Brito Neves Zboralski; SOUZA, Kleyde Ventura de. Síndrome congênita do Zika Vírus: conhecimento e forma da comunicação do diagnóstico. Texto & Contexto-Enfermagem, v. 29, 2020;

33. HEUKELBACH, Jorg et al. Zika virus outbreak in Brazil. The Journal of Infection in Developing Countries, v. 10, n. 02, p. 116-120, 2016;
34. HONÓRIO, Nildimar Alves et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. Cadernos de saúde pública, v. 31, p. 906-908, 2015;
35. LIMA-CAMARA, Tamara Nunes. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. Revista de Saúde Pública, v. 50, 2016;
36. LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 5, n. 3, p. 10-10, 2014;
37. LUZ, Kleber Giovanni; SANTOS, Glauco Igor Viana dos; VIEIRA, Renata de Magalhães. Febre pelo vírus Zika. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, p. 785-788, 2015;
38. MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, p. 9-18, 2017;
39. MANDACARU, Samuel C. Eventos moleculares e fisiopatologia da infecção por Zika vírus. Revista Ciências da Saúde e Educação IESGO, v. 1, n. 2, 2019;
40. MANIERO, Viviane C. et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. Almanaque multidisciplinar de pesquisa, v. 3, n. 1, 2016;
41. MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1-Diagnóstico e situações especiais. Revista Brasileira de reumatologia, v. 57, p. s421-s437, 2017;
42. MARTINS, Marlos Melo; PRATA-BARBOSA, Arnaldo; CUNHA, Antônio José Ledo Alves da. Arboviroses na infância. Jornal de Pediatria, v. 96, p. 2-11, 2020;
43. MEDRONHO, Roberto de Andrade. Dengue e o ambiente urbano. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 9, n. 2, p. 159-161, 2006;
44. MENDES, Alessandra Gomes et al. Enfrentando uma nova realidade a partir da síndrome congênita do vírus zika: a perspectiva das famílias. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 3785-3794, 2020;
45. MERCADO-REYES, Marcela et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. Epidemiology & Infection, v. 147, 2019;
46. MORRISON, Thomas E. Reemergence of chikungunya virus. Journal of virology, v. 88, n. 20, p. 11644-11647, 2014;
47. NETO, A. S. L., do Nascimento, O. J., de Sousa, G. D. S., & de Oliveira Lima, J. W. Dengue, zika e chikungunya-desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arboviroses-parte I. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, 29(3), 305-307, 2016;
48. NETO, A. S. L., do Nascimento, O. J., de Sousa, G. D. S., & de Oliveira Lima, J. W. Dengue, zika e chikungunya-desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arboviroses-parte II. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, 29(4), 463-465, 2016;
49. NÓBREGA, Martha Elizabeth Brasil da et al. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, p. e2017039, 2018;

50. OEHLER, Erwan et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome–case report, French Polynesia, December 2013. Eurosurveillance, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014;
51. OLIVEIRA, Rhaquel de Morais Alves Barbosa; ARAÚJO, Fernanda Montenegro de Carvalho; CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes. Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001-2012. Epidemiologia e serviços de saúde, v. 27, p. e201704414, 2018;
52. OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, OMS, Organização Mundial da Saúde. Dengue, disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/dengue, 2021;
53. PATTERSON, Jessica; SAMMON, Maura; GARG, Manish. Dengue, Zika and chikungunya: emerging arboviruses in the New World. Western Journal of Emergency Medicine, v. 17, n. 6, p. 671, 2016;
54. PEREIRA, Alessandra Gonçalves Lisbôa et al. Vigilância das síndromes neurológicas notificadas em um hospital federal em um contexto de epidemia de Zika, chikungunya e dengue. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 8, n. 3, p. 261-267, 2018;
55. PERNAMBUCO, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Plano de Enfrentamento das Doenças Transmitidas pelo Aedes aegypti no estado de Pernambuco. Versão N° 01. Pernambuco, novembro de 2015. 1ª edição – Pernambuco, 2015;
56. PERNAMBUCO, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Plano de Enfrentamento as Arboviroses, 2019_17.01.19, disponível em: https://www.cievspe.com/_files/ugd/3293a8_2976c9f331c34d5792ec658be112a2dc.pdf, 2022;
57. PINTO JUNIOR, Vitor Laerte et al. Vírus Zika: revisão para clínicos. 2015;
58. TRAVASSOS DA ROSA, Amélia Paes de Andrade et al. Arboviroses. In: Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque Amazônico. 1997. p. 207-25.
59. RUIZ, Laura Gutiérrez; GIL, Diana Carolina Quintero; GUTIÉRREZ, Marlén Martínez. Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica. Medicina & Laboratorio, v. 18, n. 09-10, p. 411-441, 2020;
60. SAITO, Cristhiana Kise et al. Sorologia e avaliação clínica: correlação no diagnóstico da Dengue. Cuidarte, Enferm, Catanduva, v. 1, n. 11, p. 72-77, 2017.
61. SIMMONS, Cameron P. et al. Dengue. New England Journal of Medicine, v. 366, n. 15, p. 1423-1432, 2012;
62. TAUIL, Pedro Luiz. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 18, p. 867-871, 2002;
63. VALLE, Denise. Sem bala mágica: cidadania e participação social no controle de Aedes aegypti. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 629-632, 2016;
64. VALLE, Denise; AGUIAR, Raquel; PIMENTA, Denise. Lançando luz sobre a dengue. Ciência e Cultura, v. 67, n. 3, p. 4-5, 2015;
65. VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015;
66. VOGELS, Chantal BF et al. Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern. PLoS biology, v. 17, n. 1, p. e3000130, 2019;

67. WILDER-SMITH, Annelies et al. Dengue. The Lancet, v. 393, n. 10169, p. 350-363, 2019;
68. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Dengue and severe dengue. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2014;
69. XAVIER, Ana Lúcia Rampazzo et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. J. bras. med, 2014;
70. ZARA, Ana Laura de Sene Amâncio et al. Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 391-404, 2016.

3. Objetivo geral

Descrever os óbitos confirmados por arboviroses urbanas - dengue, zika, e chikungunya, no estado de Pernambuco durante o período de 2015 a 2018, conforme perfil epidemiológico, itinerário terapêutico e entomologia.

3.1. Objetivos específicos

a) Identificar o perfil epidemiológico dos óbitos confirmados por dengue, zika e chikungunya durante o período de estudo;

b) Avaliar o monitoramento entomológico das regiões de desenvolvimento de Pernambuco;

c) Caracterizar o itinerário terapêutico realizado pelos pacientes antes da ocorrência do óbito.

4. Material e Método

4.1. Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, transversal e descritivo da ocorrência dos óbitos confirmados por dengue, zika e chikungunya, realizado no período entre 2015 a 2018, no Estado de Pernambuco, localizado no centro-leste da região Nordeste, com uma população estimada para o ano de 2021 em 9.674.793 habitantes. Possui 12 regiões de desenvolvimento: Sertão do São Francisco com 07 municípios; Sertão do Araripe com 10 municípios; Sertão Central com 08 municípios; Sertão de Itaparica com 07 municípios; Sertão do Pajeú com 17 municípios; Sertão do Moxotó com 07 municípios; Agreste Meridional com 26 municípios; Agreste Central com 26 municípios; Agreste Setentrional com 19 municípios; Mata Sul com 24 municípios; Mata Norte com 18 municípios e Região Metropolitana com 16 municípios, totalizando 185 municípios com extensão territorial de 98.067,881 km² (IBGE, 2021), de acordo com a Figura 1.

Figura 01. Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2021.

Fonte: Agra, 2021.

4.2. Tipos de amostra, coleta e análise dos dados.

A amostra da pesquisa foi composta pelos casos prováveis de arboviroses (confirmados e em investigação) e pelos dados dos óbitos com classificação final: Confirmados, após discussão no comitê estadual de discussão de óbitos por arboviroses de Pernambuco. Foram analisadas as seguintes variáveis: coeficiente de incidência, coeficiente geral de mortalidade (CGM), coeficiente de letalidade, manifestações clínicas, doenças associadas/comorbidades, coinfecção, itinerário terapêutico dos pacientes e a correlação do Índice de infestação vetorial do *Aedes aegypti* e a ocorrência de arboviroses.

Os dados analisados são secundários, coletados na Secretaria Estadual de Saúde (SES-PE), sendo os casos extraídos dos sistemas de informações do ministério da saúde (SINANWEB e SINAN NET) e os óbitos dos questionários de investigação de óbitos domiciliar e hospitalar, instrumentos extraídos do protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses de Pernambuco (anexos 12 e 13).

Os dados coletados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel, de acordo com as 12 regiões de desenvolvimento do Estado de Pernambuco, para análise dos indicadores epidemiológicos. Os gráficos foram produzidos de ambiente softwear para computação estatística a partir da linguagem de programação livre R, no ambiente R-Studio, utilizando os pacotes ggplot2, pyramid, gtable. O banco de dados foi estruturado para haver leitura R. Os mapas categorizados foram desenvolvidos por meio de um software SIG (Sistema de Informações Geográficas) QGIS – versão 2.18.

Os dados relativos ao monitoramento entomológico dos Índices de Infestação Predial (IIP) e Breteau (IB) foram coletados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Dengue (SISPNCD) estadual, obtidos pelo Levantamento Rápido de Índices para o Aedes aegypti (LIRAa) e para avaliar o monitoramento entomológico dos municípios realizou-se uma análise gráfica de relação linear entre a ocorrência de casos de dengue, chikungunya, zika, com o coeficiente de incidência de casos acumulados das três arboviroses por 100 mil habitantes, com o índice de infestação predial (IIP) do vetor por região de desenvolvimento. Após a transformação dos dados, usando a função log, foram realizadas analises gráficas para observação de possíveis correlações.

4.3. Aspectos éticos.

A pesquisa foi realizada com anuência da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Por tratar-se de um estudo com dados secundários, a presente pesquisa orientou-se pelas recomendações éticas presentes na Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco, através do parecer nº 3.611.976 (anexos 14 e 15).

5. Capítulo I

Aspectos epidemiológicos e entomológicos em tríplice epidemia por arbovírus em regiões de um estado do Nordeste Brasileiro

Tríplice Epidemia de Arboviroses no Nordeste Brasileiro

Resumo

Introdução: A dengue, zika e chikungunya são as principais arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* de importância médica no Brasil. Este estudo objetivou descrever os aspectos entomológicos e da morbimortalidade dos casos ocorridos na tríplice epidemia em Pernambuco, no período de 2015 a 2018**. Métodos:** Os dados analisados são secundários, coletados na Secretaria Estadual de Saúde (SES-PE), sendo os casos prováveis extraídos dos sistemas de informações do ministério da saúde (SINANWEB e SINAN NET) e os óbitos confirmados dos instrumentos do protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses de Pernambuco. **Resultados:** O Estado apresentou uma frequência de 239.956 casos de arboviroses, a Região Metropolitana foi a que apresentou a maior frequência de casos e a Mata Norte a maior incidência e coeficiente geral de mortalidade para cada 100 mil habitantes. O ano de 2015 foi considerado o pico epidêmico para ocorrência dos casos e 2016 para ocorrência dos óbitos por arboviroses. **Conclusão:** Os dados deste estudo mostram que é recomendado o fortalecimento da assistência aos pacientes acometidos por arboviroses nas 12 regiões de desenvolvimento do estado, bem como a estruturação das equipes para qualificação do monitoramento da situação de saúde dos territórios e das ações de controle vetorial.

Palavras-chaves: Arbovírus, *Aedes aegypti*, Coinfecção, Óbitos.

Abstract

Introduction: Dengue, zika and chikungunya are the main arboviruses transmitted by Aedes aegypti of medical importance in Brazil. This study aimed to describe the entomological and morbidity and mortality aspects of cases that occurred in the triple epidemic in Pernambuco, from 2015 to 2018. **Methods:** The analyzed data are secondary, collected at the State Health Department (SES-PE), with probable cases extracted from the information systems of the ministry of health (SINANWEB and SINAN NET) and confirmed deaths from instruments from the operational protocol for investigation of Suspected deaths from arboviruses in Pernambuco. **Results:** The State had a frequency of 239,956 cases of arboviruses, the Metropolitan Region had the highest frequency of cases and Mata Norte had the highest incidence and overall mortality rate for every 100,000 inhabitants. The year 2015 was considered the peak epidemic for the occurrence of cases and 2016 for the occurrence of deaths from arboviruses. **Conclusion:** The data from this study show that it is recommended to strengthen care for patients affected by arboviruses in the 12 development regions of the state, as well as the structuring of teams to qualify the monitoring of the health situation of the territories and vector control actions.

Key words: Arbovirus, *Aedes aegypti*, Coinfection, Deaths.

Introdução

A emergência e reemergência de arbovírus são fenômenos naturais relacionados com a evolução e adaptação das espécies. Estes vírus têm uma ampla distribuição geográfica, são transmitidos por artrópodes, tem uma longa história de surgimento para infectar seres humanos, mas, nas últimas décadas, notifica-se esta emergência em diferentes regiões do planeta, afetando grandes populações e tornando-se um desafio para a saúde pública [1,2]. No Brasil, os arbovírus de maior circulação e importância epidemiológica pertencem aos gêneros *Flavivírus* (DENV: Dengue; ZIKV: Zika) e *Alphavirus* (CHIKV: Chikungunya) [3,4].

Quase todos os arbovírus são zoonóticos e os mais importantes em termos médicos são transmitidos por mosquitos. O *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* são considerados os vetores urbanos das principais arboviroses de importância para a saúde pública. A etiologia do *Aedes aegypti* beneficia sua ampla dispersão, favorecida em ambientes urbanos, sua adaptação permitiu que se tornasse abundante nas cidades, aumentando sua competência vetorial, ou seja, sua habilidade de tornar-se infectado pelo vírus replicá-lo e transmiti-lo. A fêmea consegue fazer a ingestão múltipla de sangue durante um único ciclo gonadotrófico, o que amplia a sua capacidade de se infectar e de transmitir os vírus [5].

Em teoria, o controle efetivo da disseminação da doença requer a redução da razão de vetores competentes para hospedeiros humanos suscetíveis. As táticas de controle vetoriais geralmente combinam a pulverização de inseticidas, para redução de mosquitos adultos e a identificação e eliminação de criadouros das formas imaturas do vetor [6]. Mesmo antes da introdução dos vírus da chikungunya e do zika no Brasil, já havia consenso que o modelo tradicional de controle vetorial não era capaz de impedir a expansão da Dengue para áreas então indenes, se mostrando um modelo ineficaz, pouco sustentável nos mais diversos contextos [7,8]. No ano de 2016 os custos relacionados ao manejo, combate ao vetor, custos médicos diretos e custos indiretos representaram, juntos, aproximadamente 2% do orçamento previsto para saúde no País, com redução de aproximadamente R$ 431 milhões ao ano associada à perda de produtividade decorrentes das arboviroses[9].

Desde 2015, o cenário epidemiológico de Pernambuco apresentou uma maior complexidade, devido à circulação de mais dois arbovírus: CHIKV e ZIKAV, além

circulação dos quatro sorotipos da dengue já endêmicos no estado. Em 2015 até a semana epidemiológica 45 (04/01/15 a 14/11/15), foram detectados todos os quatro sorotipos da dengue (DENV 1, 2,3 e 4) circulando no estado. Pernambuco notificou os primeiros casos autóctones de chikungunya em 2015, em 2016, ocorreu à primeira epidemia da doença e em 2017 e 2018, observou-se uma redução no número de casos em relação aos anos anteriores. Os primeiros casos suspeitos de zika foram registrados em 2015, juntamente com os casos de dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde - SINANWEB. A partir de dezembro deste mesmo ano, os casos passaram a ser registrados no sistema de informação estadual FormSus e no SINAN NET/MS, através da ficha de notificação individual, onde foi possível passar a ter uma estimativa da distribuição da frequência dos casos de zika no estado [10, 11].

Este panorama de cocirculação de arbovírus, aliado à existência de uma população susceptível ao adoecimento e ao fato de grande parte dos municípios apresentarem condicionantes para a manutenção dos criadouros do *Aedes aegypti*, foram fatores que favoreceram a ocorrência de epidemias em Pernambuco. Os anos de 2015 e 2016 foram reconhecidamente os períodos de epidemia das arboviroses no estado[11]. Desta forma, este estudo objetivou descrever os aspectos epidemiológicos da morbimortalidade por arboviroses no período epidêmico e pós-epidêmico, 2015 a 2018, no estado de Pernambuco.

Material e Métodos

Os dados deste estudo foram coletados com anuência da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE) e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco com o parecer nº 3.611.976. Trata-se de um estudo epidemiológico observacional transversal descritivo dos casos prováveis e dos óbitos confirmados por dengue, zika e chikungunya ocorridos no Estado de Pernambuco, que é uma das 27 unidades federativas do Brasil, estando localizado no centro-leste da região Nordeste, tendo uma população estimada para o ano de 2021 em 9.674.793 habitantes, possuindo 12 regiões de desenvolvimento (figura 01), totalizando 185 municípios com extensão territorial de 98.067,881 km²[(12)].

Figura 01. Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2021.

Fonte: Agra, 2021.

Os dados analisados são secundários, coletados na Secretaria Estadual de Saúde (SES-PE), sendo os casos extraídos dos sistemas de informações do ministério da saúde (SINANWEB e SINAN NET) e os óbitos dos questionários de investigação de óbitos domiciliar e hospitalar coletados na vigilância epidemiológica das arboviroses, após os óbitos serem classificados como confirmados, atribuídos à infecção por dengue, chikungunya e zika, após discussão no comitê estadual de investigação de óbito por arboviroses do estado de Pernambuco.

O Monitoramento entomológico foi realizado pela análise do índice de infestação predial que foi extraído do Sistema de Informação SISPNCD, do Programa Nacional de Controle de Dengue (PNCD), por meio do Levantamento Rápido de Índice para *Aedes aegypti* (LIRAa), que é uma técnica amostral criada pelo Ministério da Saúde e utilizada pelo PNCD desde o ano de 2002 no Brasil. Esta estratégia é denominada como um método de amostragem simplificada que permite a obtenção de estimativas associadas a erros aceitáveis e vícios desprezíveis, de forma simples, rápida e econômica, que tem a vantagem de apresentar, de maneira rápida e segura,

os índices de infestações larvários do *A. aegypti* (Predial e Breteau)[13]. Os limiares de risco de transmissão de dengue propostos pelo Programa Nacional de Controle da Dengue para os indicadores obtidos mediante o LIRAa estão demonstrados na classificação dos índices de infestação por *Aedes aegypti*: IIP (%): < 1 – Classificação: Satisfatório; IIP (%): 1- 3,9 – Classificação: Alerta; IIP (%): > 3,9 – Classificação: Risco[14].

Para analisar estatisticamente o monitoramento entomológico das Regiões de desenvolvimento, realizou-se uma análise gráfica de relação linear entre a ocorrência de casos de dengue, chikungunya, zika, com o coeficiente de incidência de casos acumulados das três arboviroses por 100 mil habitantes, com o índice de infestação predial (IIP) do vetor por região de desenvolvimento. Após uma transformação nos dados, usando a função log, foram realizadas análises gráficas para observar possíveis correlações.

Os dados coletados foram organizados para produção de gráficos a partir da linguagem de programação livre R, no ambiente R-Studio, utilizando os pacotes ggplot2, pyramid, gtable, assim como possibilitar a leitura R. Os mapas categorizados foram desenvolvidos por meio de um software SIG (Sistema de Informações Geográficas) QGIS – versão 2.18.

Resultados

No período entre os anos de 2015 a 2018 observou-se a frequência de 239.956 casos de arboviroses, dos quais 183.078 (76,3%) foram por dengue; 56.769 (23,65%) por chikungunya e 109 (0,05%) por zika. O ano de 2015 foi o que apresentou maior percentual (49,5%/N=118.744) de casos para o período estudado, sendo: 110.913 (93,4%) por dengue; 7.750 (6,53%) por chikungunya e 81 (0,07%) por zika. O alto percentual de casos de dengue em relação aos casos de zika e chikungunya, sugere a dificuldade de os serviços em saúde realizarem o diagnóstico diferencial entre as arboviroses com apresentam sintomatologias semelhantes, bem como a dificuldade de acesso para o registro das notificações e do diagnóstico específico para zika e chikungunya principalmente no ano de 2015 período da recente introdução dos vírus no país.

Apesar de uma redução de 15,6% (N=18.606) na frequência de casos de arboviroses observada do ano 2015 para 2016, o mesmo não foi verificado para os casos de chikungunya, que apresentaram um aumento de 497% (N=38.564 casos) passando de uma frequência de 7.750 casos em 2015 para 46.314 casos em 2016, sendo este ano considerado o pico epidêmico da doença no estado. Do ano de 2016 para 2017 houve uma redução de 90,7% (N=90.846) casos caracterizando a fase pós-epidêmica no estado. Na figura 02 é demonstrada a distribuição do coeficiente de incidência de arboviroses por 100 mil habitantes nas 12 regiões de desenvolvimento do estado.

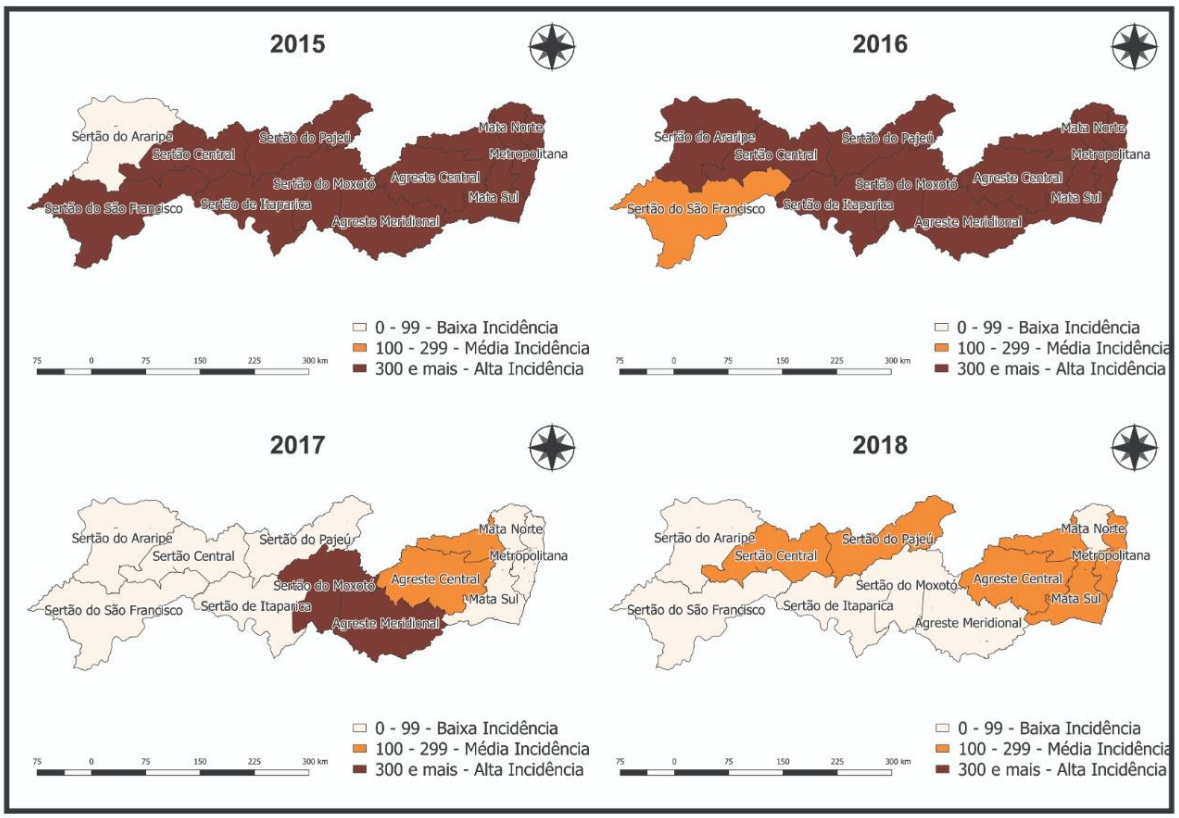


Figura 02. Mapa categorizado com a distribuição do coeficiente de incidência de casos de Arboviroses / 100 mil habitantes, Regiões de Desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.

Apenas a região do Sertão do Araripe apresentou baixa incidência (0 – 99 casos/100 mil habitantes) no ano de 2015, situação não observada no ano seguinte (2016) devido à frequência de casos de chikungunya. A Região revelou uma elevação no coeficiente de incidência de 2,76 casos de chikungunya/100 mil habitantes em 2015, para 329,39 casos de chikungunya/100 mil habitantes em 2016. Analisando o

mapa categorizado do ano de 2016, observamos que 91,6% (N=11) das regiões de desenvolvimento apresentaram alta incidência (300 casos a mais/100 mil habitantes) para as arboviroses, apenas o Sertão do São Francisco apresentou média incidência (100 – 299 casos/100 mil habitantes), possivelmente devido à alta suscetibilidade da população a infecção pelos recentes vírus introduzidos no estado (CHIKV e ZIKV). Quando se observa a incidência de casos no mapa categorizado do ano de 2017, foi possível verificar uma intensa redução comparado ao ano anterior, onde 66,6% (N=08) das regiões de desenvolvimento voltaram a apresentar baixa incidência possivelmente pela possibilidade de alguma imunidade duradoura a vírus que circularam nas regiões no ano anterior. Nos anos de 2017 e 2018 a arbovirose com maior incidência foi a dengue em todas as regiões de desenvolvimento, voltando ao perfil epidemiológico de endemicidade para dengue nas regiões.

A Região Metropolitana foi a que apresentou a maior frequência (47,6%/N=1.141.50) de casos para período de 2015 a 2018, seguida pelo Agreste Central com 33.305 (13,9%) dos casos. Porém, a Região da Mata Norte foi a que apresentou o maior coeficiente de incidência de casos para cada 100 mil habitantes (3.538 casos/100 mil hab) no período estudado, seguida pelas regiões do Agreste do estado (Agreste Setentrional: 3.351casos/100 mil hab; Agreste Meridional: 2.960 casos/100 mil hab; Agreste Central: 2.927 casos/100 mil hab).

No período de 2015 a 2018 foram notificados 726 óbitos suspeitos por arboviroses e 225 (31,0%) foram confirmados. O ano de 2016 foi o que apresentou maior frequência (66,7%/N=150). Os óbitos por chikungunya foram mais frequentes correspondendo a 56,0% (N=126) do total de óbitos confirmados por arboviroses no período estudado. A maior frequência destes óbitos (N=103/81,7%) foi no ano de 2016. Nos anos de 2015 e 2016 foram confirmados 11 óbitos (4,9%) com coinfecção por dengue e chikungunya.

A figura 03 demonstra a densidade dos óbitos no período analisado, observando-se que os óbitos decorrentes de chikungunya e por coinfecção estão concentrados entre meados dos anos de 2015 e 2016, equivalente ao período epidêmico já os decorrentes de dengue estiveram presentes em todo o período.

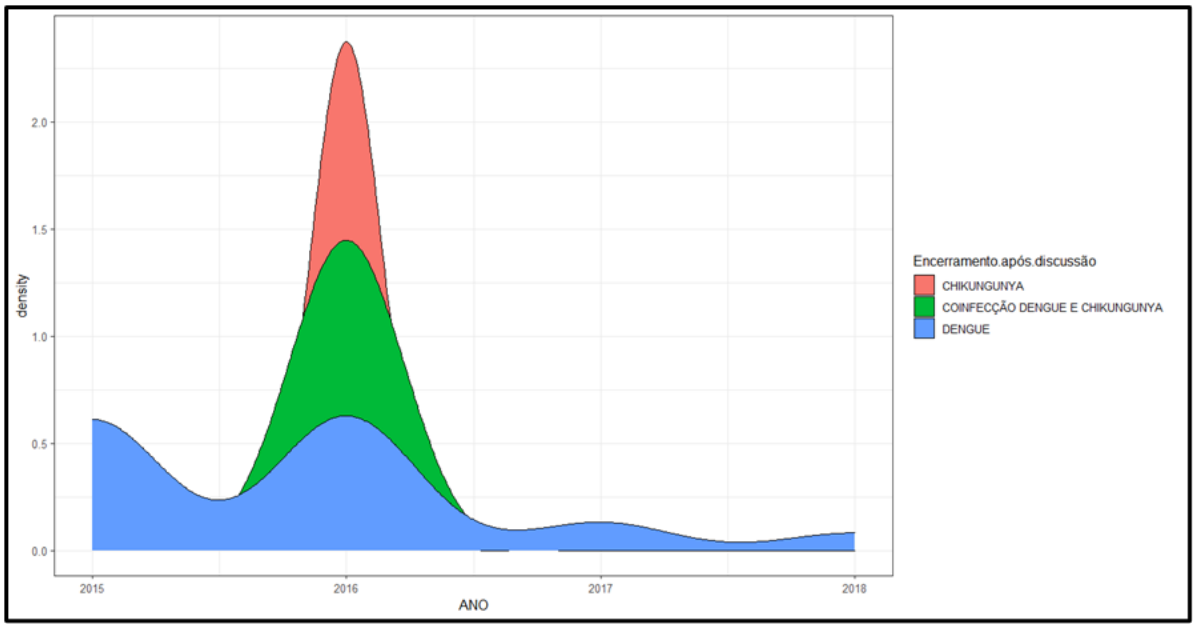


Figura 03. Densidade dos óbitos, segundo classificação final, Pernambuco 2015 a 2018.

Os óbitos ocorreram em 10 das 12 regiões de desenvolvimento, não havendo confirmação em todo período de estudo no Sertão do Araripe e Sertão do São Francisco, que juntos somam 17 municípios, com uma população em 2018, de 829.686 habitantes. Na Região Metropolitana verificou-se a maior frequência (N=145/64,5%) dos óbitos, a maior letalidade (0,13%) figura 04 e o segundo maior coeficiente geral de mortalidade (3,57 óbitos/100 mil habitantes). A Mata Norte apresentou o maior coeficiente geral de mortalidade (3,96 óbitos/100 mil habitantes), a segunda maior frequência (N=21/9,3%) e letalidade (0,11%) do estado.

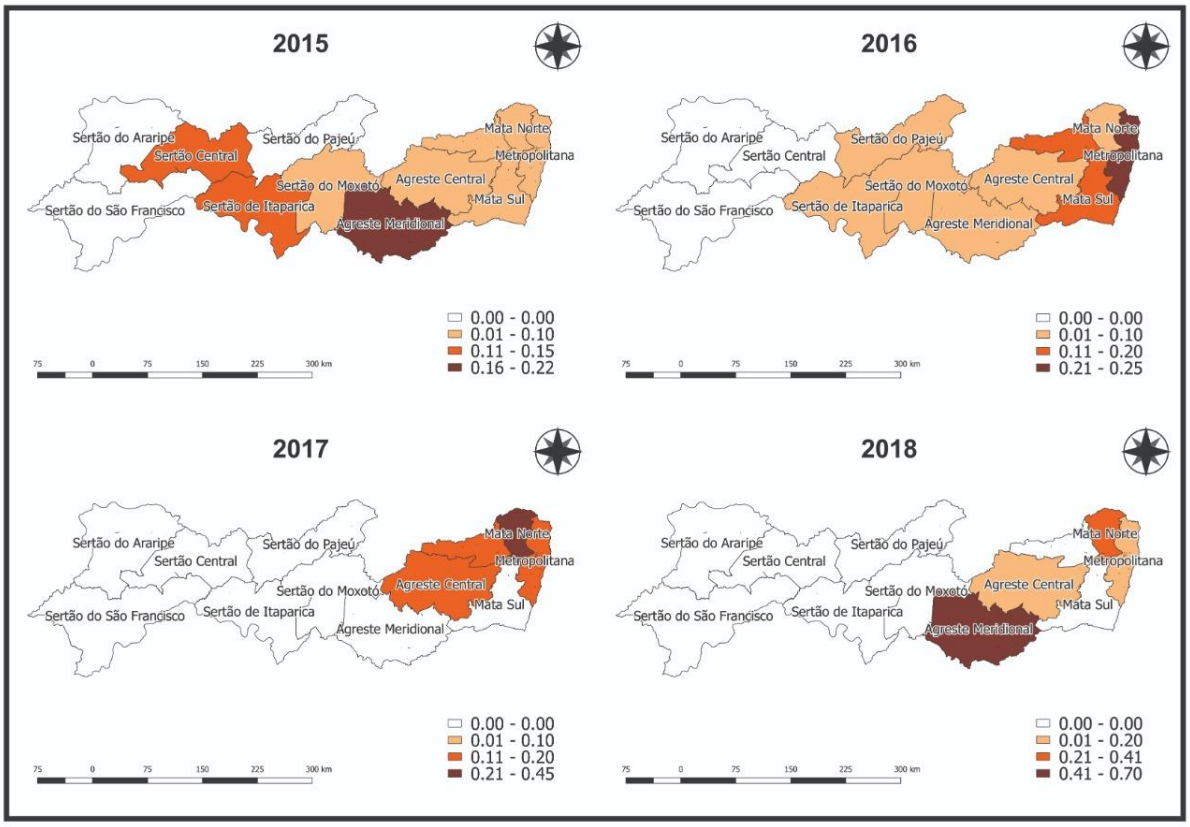


Figura 04. Mapa categorizado com a distribuição do coeficiente de letalidade dos óbitos por Arboviroses nas Regiões de Desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.

A análise dos óbitos permitiu verificar apenas 31,0% (N=225) deles foram confirmados pelo comitê estadual de discussão de óbitos por arboviroses e que não houve confirmação em duas regiões de desenvolvimento (Sertão do Araripe e Sertão do São Francisco) que ambas apresentaram alta incidência de casos nos anos epidêmicos (2015 e 2016). Isto sugere a dificuldade dos serviços de saúde em perceber óbitos por arboviroses, principalmente os decorrentes dos vírus recém-introduzidos nas regiões (CHIKV e ZIKV). Esta hipótese é reforçada quando se verifica que 47% (N=106) do total de óbitos foram notificados exclusivamente por meio do Serviço de Verificação de Óbito (SVO), 7,7% (N=17) foram notificados pela Unidade de Ocorrência do Óbito (UOO) e pelo SVO; 36% (N=81) exclusivamente pela Unidade de Ocorrência do Óbito e 9,5% (N=21) pelas Vigilâncias em Saúde dos municípios. 82,2% (N=185) dos óbitos confirmados tinham diagnóstico laboratorial, destes: 56,7% (N=105) foram solicitados pelo SVO, a imuno-histoquímica foi o método de avaliação com maior frequência (N=90/48,6%) de resultados reagentes.

Em relação às análises de densidade vetorial para identificar áreas de risco baseadas nos limiares de risco de transmissão para as arboviroses proposto pelo Ministério da Saúde, mediante ao resultado do LIRAa, apenas a Região do Sertão do São Francisco nos anos de 2016 e 2017 apresentou índice de infestação vetorial satisfatório. 66,7% (N=08) das regiões de desenvolvimento apresentaram índice de risco para transmissão e 25% (N=03) apresentaram o indicador de alerta, de acordo com os dados da tabela 01.

Tabela 01. Distribuição do Índice de Infestação Predial do Aedes aegypti, por região de desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.

REGIÃO DE DESENVOLVIMENTO	IIP 2015	IIP 2016	IIP 2017	IIP 2018
Região Metropolitana	2,4	2,1	2,6	2,3
Mata Norte	5,2	3,6	4,3	3,9
Mata Sul	1,6	1,4	1,9	1,5
Agreste Setentrional	5,6	5,3	6,2	5,7
Agreste Central	4	3,8	4,9	3,7
Agreste Meridional	4,7	5,2	5,9	3,8
Sertão do Moxotó	10,7	8,6	9,3	6,9
Sertão do Pajeú	5,8	4,7	5,2	4,5
Sertão de Itaparica	3,4	2,7	3,3	3,4
Sertão Central	2	1,6	1,7	1,8
Sertão do Araripe	5,8	4,5	4,3	4,8
Sertão do São Francisco	1,6	0,9	0,7	1,4

IIP: Índice de Infestação Predial

As análises estatísticas não demonstraram uma correlação positiva entre o índice de infestação predial e a ocorrência das arboviroses. Esta análise pode ser verificada na figura 05, onde é observada uma nuvem aleatória, sem um padrão definido, caracterizando assim a ausência de correlação e dispersão dos dados entre o IIP e a ocorrência de arboviroses.

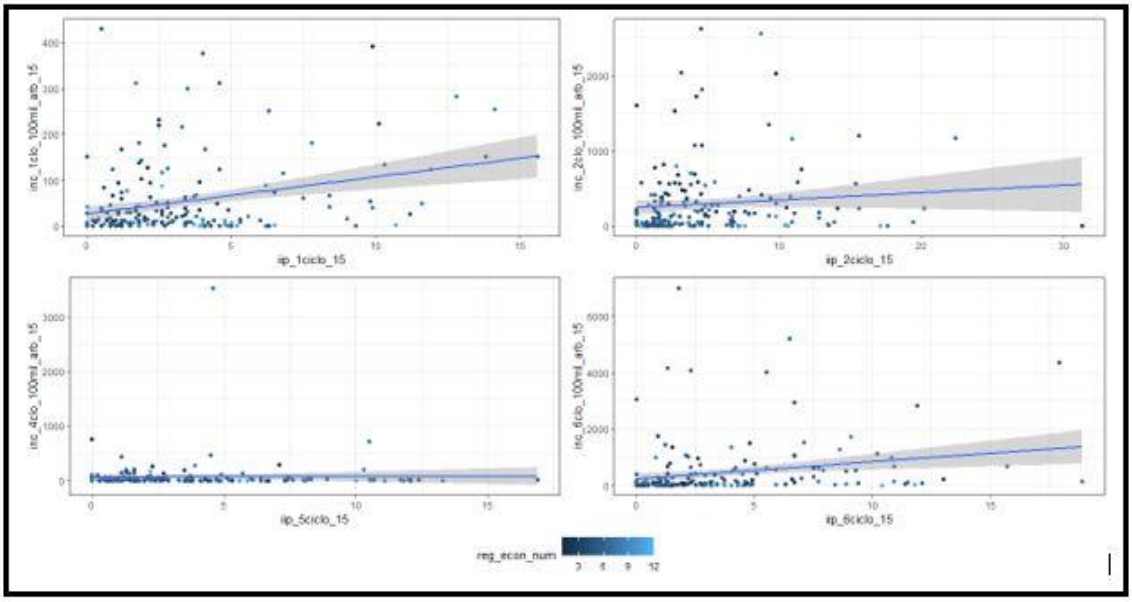


Figura 05. Dispersão da correlação linear do IIP e incidência das arboviroses acumuladas, dengue e chikungunya, segundo região de desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.

Discussão

A Dengue foi a arbovirose mais prevalente na população em todo período de estudo, corroborando com estudo realizado por Azeredo et al., 2018[15] em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, que caracterizou o perfil clínico e laboratorial de pacientes com suspeita de arboviroses durante a cocirculação de dengue, zika e chikungunya na localidade. E com Morgan et al., 2021 [16] que realizou um estudo que analisou os fatores climáticos e socioeconômicos que apoiaram a cocirculação de dengue, zika e chikungunya em três municípios da Colômbia. O predomínio do ciclo de transmissão dessa endemia nas cidades remete a questões complexas relacionadas ao processo de urbanização, principalmente com o abastecimento de água deficiente e saneamento básico precário. A dispersão do vetor e os diferentes sorotipos do vírus no Brasil favorecem o quadro epidemiológico com epidemias recorrentes, como a observada no presente estudo.

A zika foi a arbovirose menos frequente no estudo, porém sugere-se grande quantitativo de casos subnotificados, visto a grande magnitude epidemiológica da infecção no país e por se tratar de um arbovírus transmitido por um vetor com alta densidade nas regiões, somando-se a uma população sem imunidade, extremamente suscetível ao adoecimento. Esta hipótese também se sustenta visto que só em maio

de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um comunicado a respeito do risco de transmissão do zika vírus em populações de algumas cidades nordestinas, porém já se atribuía que casos autóctones, já ocorriam provavelmente durante a Copa do Mundo de Futebol de 2014. A OPAS junto com o Ministério da Saúde estimaram quem no ano de 2015 ocorreu entre 34.579 a 81.303 casos de zika em Pernambuco [17]. É importante destacar também que se tratava de um arbovírus emergente no país, com apresentação clínica inespecífica, podendo ser confundida com outras doenças febris, principalmente dengue. Além da indisponibilidade de testes diagnósticos específicos nas unidades de saúde, que também pode ter contribuído para a subnotificação dos casos e desconhecimento da real incidência de casos e óbitos da febre pelo vírus Zika no país [18]. Não foram registrados óbitos confirmados por Zika no estado corroborando com o estudo de investigação de óbitos por arboviroses realizado no Ceará por Cavalcanti et al. em 2019[19].

No Brasil, há relatos de casos importados de Chikungunya desde o ano de 2010 e os primeiros casos autóctones foram confirmados em 2014 no município do Oiapoque no estado do Amapá e em Feira de Santana na Bahia[20]. No período de 2015 a 2018, observou-se uma elevação tanto no número de casos como de óbitos, sendo o ano de 2016, o pico epidêmico da doença em Pernambuco. As infecções por chikungunya possuem altas taxas de ataque. Estudos mostram que os valores podem variar de 75-95%, indicando que um número importante de indivíduos acometidos por chikungunya irão apresentar manifestações clínicas[21]. Diversos fatores contribuíram para esta difusão da doença no estado, entre eles, a ampla dispersão do vetor nas regiões de desenvolvimento, a suscetibilidade da população ao adoecimento, a grande extensão territorial do estado com 185 municípios, além das dificuldades de execução das ações de vigilância e de medidas de controle da doença durante o período.

As arboviroses urbanas, por possuírem diversos sinais clínicos semelhantes e a dificuldade da suspeita inicial pelo profissional de saúde pode dificultar a adoção de manejo clínico adequado e, consequentemente, predispor à ocorrência de formas graves, levando eventualmente a óbitos. A capacidade dos serviços de saúde em detectar óbitos suspeitos por arboviroses não percebidos pela assistência no curso da evolução clínica pode ser acentuada por meio da existência de um serviço de verificação de óbitos (SVO) funcionando em articulação com a vigilância

epidemiológica e o Lacen - Laboratório Central de Saúde Pública [22]. Neste estudo observou-se a importância do serviço de verificação de óbitos (SVO) para notificação e diagnóstico das arboviroses pós óbito. E ao mesmo tempo, a fragilidade dos serviços de saúde na realização de diagnóstico laboratorial para pacientes que evoluíram com gravidade durante a evolução da doença.

Em Pernambuco, grande parte dos municípios apresentam diversos condicionantes que permitem a manutenção de criadouros do mosquito *Aedes aegypti*, como condições climáticas, intermitência e ou falta de água e deficiente sistema de limpeza pública, onde populações se encontram em situações de vulnerabilidade. Apenas uma das doze regiões de desenvolvimento, o Agreste Central, apresenta uma média acima de 50% de esgotamento sanitário adequado, já o Sertão do Araripe apresentou a menor taxa de esgotamento sanitário adequado, seguido pela Mata Norte, região esta que concentrou a maior incidência de casos e o maior coeficiente geral de mortalidade para cada 100 mil habitantes [23]. As ações de controle vetorial em países em desenvolvimento é um desafio mesmo quando os recursos destinados ao controle do vetor tenham sido apropriados, visto a capacidade de adaptação do *Aedes aegypti* a diversos cenários ambientais que levam a vulnerabilidade social e favorecem a proliferação do vetor. Diferenças de competência vetorial entre regiões, podem ser sugeridas, devido a vetores conseguirem se adaptar as condições ambientais específicas, aumentando seu tempo de vida e consequentemente a transmissão das doenças [23,24].

As análises estatísticas realizadas neste estudo não demonstraram uma correlação positiva entre o índice de infestação predial e a ocorrência das doenças, corroborando com estudo realizado por Cardoso em Vitória capital do estado do Espírito Santo em 2010[25]. Esta ausência de correlação pode demonstrar fragilidades na execução do levantamento entomológico, bem como a dificuldade das vigilâncias em saúde municipais e estaduais em realizarem análise de situação por território de ocorrência das doenças, considerando as ferramentas de avaliação de risco de transmissão descritas nos manuais e protocolos das diretrizes de prevenção e controle das arboviroses normatizadas pelo Ministério da Saúde. A compreensão dos aspectos da biologia do vetor correlacionado com a transmissão de doenças, rastreando a base molecular da evolução da resistência a inseticidas são aspectos importantes para o controle vetorial [26].

A circulação de arbovírus em grandes centros urbanos com precária infraestrutura, habitados por populações vulneráveis, a disseminação de mosquitos associados a resistência a inseticidas criou um conjunto de precedentes que colocam o estado de Pernambuco sob risco de ocorrência de arboviroses, cuja realidade semelhante deve estar presente em uma série de cidades do Brasil. Diante deste quadro é de fundamental importância, o estabelecimento de medidas visando o fortalecimento das vigilâncias em saúde com equipes multiprofissionais que subsidiem a análise de situação de saúde nos territórios e não apenas a execução e o registro de ações em sistemas de informação oficiais do órgãos de saúde. Também é recomendado o fortalecimento da assistência aos pacientes acometidos por arboviroses nas 12 regiões de desenvolvimento do estado. O acompanhamento da evolução dos pacientes bem como a boa compreensão dos sinais de alerta para o agravamento do quadro clínico é essencial para o manejo clínico destes pacientes, visto que as manifestações clínicas podem ser semelhantes, porém, os desfechos e o manejo clínico das doenças são diferentes. Faz-se necessário o reforço a observação dos protocolos de manejo clínico das doenças, bem como na capacidade dos serviços na coleta e dos laboratórios de referência na capacidade de processamento de amostras para garantia do diagnóstico laboratorial, além do seguimento dos procedimentos preconizados para identificação dos sinais de agravamento e casos graves em tempo oportuno.

Referências

1. Casseb, A. D. R., Casseb, L. M. N., Silva, S. P. D., & Vasconcelos, P. F. D. C. (2013). Arbovírus: importante zoonose na Amazônia brasileira. Veterinária e Zootecnia, 20(3), 391-403;
2. Weaver, S. C., Charlier, C., Vasilakis, N., & Lecuit, M. (2018). Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. Annual review of medicine, 69, 395;
3. Campos, J. M., Oliveira, D. M. D., Freitas, E. J. D. A., & C Neto, A. (2018). Arboviroses de importância epidemiológica no Brasil;
4. Carvalho, C. D. S., & de Souza, Z. H. (2016). Reflexão acerca da incidência dos casos de Dengue, Chikungunya e Zica no Brasil. In Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar;
5. Zara, A. L. D. S. A., Santos, S. M. D., Fernandes-Oliveira, E. S., Carvalho, R. G., & Coelho, G. E. (2016). Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 25, 391-404;
6. Abad-Franch, F., Zamora-Perea, E., & Luz, S. L. (2017). Mosquito-disseminated insecticide for citywide vector control and its potential to block arbovirus epidemics: entomological observations and modeling results from Amazonian Brazil. PLoS medicine, 14(1), e1002213;
7. Neto, A. S. L., do Nascimento, O. J., de Sousa, G. D. S., & de Oliveira Lima, J. W. (2016). Dengue, zika e chikungunya-desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arboviroses-parte I. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, 29(3), 305-307;
8. Neto, A. S. L., do Nascimento, O. J., de Sousa, G. D. S., & de Oliveira Lima, J. W. (2016). Dengue, zika e chikungunya-desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arboviroses-parte II. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, 29(4), 463-465;
9. Teich, V., Arinelli, R., & Fahham, L. (2017). Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde, 9(3);
10. Pernambuco, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Plano de Enfrentamento das Doenças Transmitidas pelo Aedes aegypti no estado de Pernambuco. Versão N° 01. Pernambuco, novembro de 2015. 1ª edição – Pernambuco, 2015;
11. Pernambuco, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Plano de Enfrentamento as Arboviroses, 2019_17.01.19, disponível em: https://www.cievspe.com/_files/ugd/3293a8_2976c9f331c34d5792ec658be112a2dc.pdf, 2022;
12. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estado. Pernambuco. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe.html, 2021;
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Levantamento Rápido de Índices para Aedes Aegypti (LIRAa) para vigilância entomológica do Aedes aegypti no Brasil: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,

Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde, 2013;
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009;
15. Azeredo, E. L., Dos Santos, F. B., Barbosa, L. S., Souza, T. M. A., Badolato-Corrêa, J., Sánchez-Arcila, J. C., & da Cunha, R. V. (2018). Clinical and laboratory profile of zika and dengue infected patients: lessons learned from the co-circulation of dengue, zika and chikungunya in Brazil. PLoS currents, 10;
16. Morgan, J., Strode, C., & Salcedo-Sora, J. E. (2021). Climatic and socio-economic factors supporting the co-circulation of dengue, Zika and chikungunya in three different ecosystems in Colombia. PLoS Neglected Tropical Diseases, 15(3), e0009259;
17. OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, OMS, Organização Mundial da Saúde. Alerta Epidemiológico Zika Vírus disponível em: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:regional-zika-epidemiological-update-americas&Itemid=41691&lang=es, 2022;
18. Luz, K. G., Santos, G. I. V. D., & Vieira, R. D. M. (2015). Febre pelo vírus Zika. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 24, 785-788;
19. Cavalcanti, L. P. D. G., Escóssia, K. N. F. D., Simião, A. R., Linhares, P. M. C., Lima, A. A. B., Lopes, K. W., ... & Araújo, F. M. D. C. (2019). Experiência do Comitê de Investigação de Óbitos por Arboviroses no Ceará em 2017: avanços e desafios. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 28;
20. de Melo, C. H. S., Rodrigues, V. N., Gonçalves, M. R., & da Cruz, C. M. (2020). Perfil epidemiológico da febre chikungunya brasileira como prevenção de sequelas reumáticas crônicas. Brazilian Journal of Health Review, 3(6), 18548-18558;
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021;
22. Oliveira, R. D. M. A. B., Araújo, F. M. D. C., & Cavalcanti, L. P. D. G. (2018). Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001-2012. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 27.;
23. Fonseca, D. P. D., Serpa, L. L. N., Barbosa, G. L., Pereira, M., Holcman, M. M., Voltolini, J. C., & Marques, G. R. A. M. (2019). Vectors of arboviruses in the state of São Paulo: 30 years of Aedes aegypti and Aedes albopictus. Revista de Saúde Pública, 53;
24. CARDOSO, I. M. (2010). EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE EM VITÓRIA, ES, 1995-2009;
25. Matthews, B. J., Younger, M. A., & Vosshall, L. B. (2019). The ion channel ppk301 controls freshwater egg-laying in the mosquito Aedes aegypti. Elife, 8, e43963;

6. Capítulo II

Tríplice Epidemia por Arbovírus: Achados Clínicos e Epidemiológicos dos Óbitos

Perfil clínico de óbitos por arbovírus

Resumo

Objetivo: Este estudo teve como objetivo descrever os sintomas clínicos e o perfil dos pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por arboviroses, no Estado de Pernambuco, durante o período de 2015 a 2018. **Métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, transversal e descritivo, dos óbitos confirmados pelo comitê estadual de discussão de óbitos por arboviroses. Os dados são secundários, foram coletados no setor de epidemiologia da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. **Resultados:** No período de 2015 a 2018 foram notificados 726 óbitos por arboviroses e 225 foram confirmados. A amostra apresentou uma discreta predominância dos óbitos no sexo masculino (N=121/53,8%), na faixa etária de idosos (34,0%/N=76, estavam na faixa etária de 60 a 79 anos) e em pessoas com comorbidades preexistentes (74,0%/N=166), sendo a hipertensão arterial a mais frequente (N=48/29,0%). A febre foi o sintoma mais frequente (86,2%/N:194), seguida de mialgia (N:137/ 60,8%) e artralgia (N: 133/ 59,1%). Pacientes apresentaram sinais de alarme como o vômito (44,0%/N:99) e dor abdominal (27,5% /N:62). Os sintomas hemorrágicos foram notificados em 32,8% (N:74) dos óbitos e os sintomas neurológicos em 44,4% (N:100). **Conclusão:** Diante da observação dos dados deste estudo, é possível afirmar que as equipes de saúde precisam fortalecer a compreensão de cada infecção em relação à especificidade dos sintomas clínicos e evolução das doenças, favorecendo o diagnóstico diferencial oportuno dentro da rotina de atendimento aos pacientes acometidos por arboviroses, assim como a importância do monitoramento dos sinais de alarme e dos casos graves.

Palavras-chaves: Arboviroses, Sintomas Clínicos, Óbitos, Tríplice epidemia.

Abstract

Objective: This study aimed to describe the clinical symptoms and the profile of patients who evolved to death confirmed by arboviruses, in the State of Pernambuco, during the period from 2015 to 2018. **Methods:** An observational, cross-sectional and descriptive epidemiological study of deaths confirmed by the state committee for discussing deaths from arboviruses was carried out. The data are secondary and were collected in the epidemiology sector of the Pernambuco State Health Department. **Results:** In the period from 2015 to 2018, 726 deaths from arboviruses were reported and 225 were confirmed. The sample showed a slight predominance of deaths in males (N=121/53.8%), in the elderly age group (34.0%/N=76, aged between 60 and 79 years) and in people with preexisting comorbidities (74.0%/N=166), with arterial hypertension being the most frequent (N=48/29.0%). Fever was the most frequent symptom (86.2%/N:194), followed by myalgia (N:137/60.8%) and arthralgia (N: 133/59.1%). Patients presented alarm signs such as vomiting (44.0%/N:99) and abdominal pain (27.5%/N:62). Bleeding symptoms were reported in 32.8% (N:74) of deaths and neurological symptoms in 44.4% (N:100). **Conclusion:** In view of the observation of the data of this study, it is possible to affirm that the health teams need to strengthen the understanding of each infection in relation to the specificity of the clinical symptoms and evolution of the diseases, favoring the timely differential diagnosis within the routine of care for affected patients. caused by arboviruses, as well as the importance of monitoring alarm signs and severe cases.

Key words: Arboviruses, Clinical Symptoms, Deaths, Triple Epidemic.

Introdução

Arboviroses são as doenças causadas por arbovírus, dentre estas estão inclusas as arboviroses urbanas: dengue, zika e chikungunya. Estes vírus são mantidos na natureza, mediante transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados susceptíveis e artrópodes hematófagos. Têm uma ampla distribuição geográfica, com poucas exceções, são zoonóticos e os mais importantes em termos médicos são transmitidos por mosquitos[1,2]. A emergência de arboviroses tem sido notificada em diferentes regiões do planeta em decorrência de mudanças genéticas no vírus, alteração da dinâmica populacional de hospedeiros e vetores ou por fatores ambientais de origem antropogênica[3,4].

No Brasil, o cenário epidemiológico das arboviroses urbanas é bastante complexo, com a circulação simultânea dos quatro sorotipos dos vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), além da circulação, a partir de 2014, do vírus Chikungunya (CHIKV) e, em 2015, do vírus Zika (ZIKV). No período de 2008 e 2019 foram notificados no país aproximadamente 11,6 milhões de casos de dengue, chikungunya e zika (DCZ), mais da metade destes foram notificados entre os anos de 2015 a 2020. Neste mesmo período foram confirmados 7.043 óbitos por essas doenças[5]. Com frequência, os quadros clínicos graves dessas doenças são conhecidos após extensas epidemias, muitas vezes mostrando um impacto imprevisível na morbimortalidade da população.

As manifestações clínicas decorrentes das arboviroses são muito semelhantes, o acompanhamento da evolução do paciente bem como a boa compreensão de sinais agravantes é vital para a contenção de potenciais agravos clínicos. Em relação a dengue seu espectro clínico é muito amplo, varia de formas assintomáticas ou oligo sintomáticas até formas graves e letais. Essas manifestações permitem classificar a doença, de acordo com os critérios atuais propostos pela OMS, como dengue ou como dengue grave[6,7]. Dengue sem sinais de alerta corresponde à fase febril aguda, enquanto na dengue com sinais de alerta ocorre quando há diminuição abrupta da temperatura, dor abdominal intensa e contínua, náusea e vômitos persistentes, hepatomegalia, redução do nível de consciência, sangramentos espontâneos, sinais clínicos de acumulação de líquidos e o aumento do hematócrito acompanhado de diminuição das plaquetas, caracterizam os chamados sinais de alerta, com o início da

fase crítica. A maior ou menor gravidade destes sintomas pode estar relacionada com as características fisiológicas individuais e virais[8,9].

Já a chikungunya, é caracterizada pela presença de uma síndrome febril com temperatura superior a 39° C, de início súbito, acompanhada por artralgias e/ou mialgias. A doença pode evoluir em três fases: aguda, com duração de sete a 14 dias; subaguda, com duração de até três meses; e crônica, com persistência dos sintomas por mais de três meses. Podem ocorrer sintomas como: cefaleia, fadiga, náusea, vômito, poliartrite migratória, sintomas conjuntivais e artralgia, sintomatologia mais marcante, que em alguns pacientes pode persistir por meses ou anos e, às vezes, evolui para artropatia crônica incapacitante. Além dessas características clínicas, manifestações neurológicas e cardíacas graves são observadas[10,11].

A apresentação clínica da zika é inespecífica, com período de incubação variando de três a doze dias após a picada do mosquito infectado semelhantemente ao descrito para outras arboviroses. As infecções geralmente são assintomáticas, mas quando sintomáticas, manifestam-se principalmente por exantema maculopapular, febre, artrite ou artralgia e conjuntivite. Outros sinais e sintomas como dor retro-orbital, mialgia, cefaleia, edema das extremidades e vômitos podem aparecer[12,13].

O estadiamento do paciente em relação ao quadro apresentado determina as decisões clínicas, laboratoriais, de hospitalização e terapêuticas, pois o paciente pode, durante a evolução da doença, passar de um estágio a outro da doença em curto período de tempo. Neste contexto é muito importante levar em consideração a classificação de risco, que tem como objetivo reduzir o tempo de espera do paciente por atendimento médico, visando à aceleração do diagnóstico, tratamento e internação, quando for o caso, contribuindo para organização do fluxo de pacientes na unidade de saúde e priorização do atendimento dos casos de acordo com a gravidade, esta classificação atende os critérios da Política Nacional de Humanização e o estadiamento das doenças[14,15].

No período de 2015 a 2018 foram confirmados 2.583 óbitos por arboviroses no Brasil, sendo: 2.073 (80,3%) por dengue, 492 (19%) por Chikungunya e 18 (0,7%) por Zika. 796 (30,8%) óbitos foram confirmados por dengue e chikungunya na Região Nordeste[5]. O monitoramento dos casos graves e a investigação sistemática dos óbitos nos serviços de saúde são recomendáveis para que se estabeleça fluxos de

atendimento diferenciados e ágeis principalmente em períodos epidêmicos, qualificando assim a assistência ao paciente. Este estudo teve como objetivo descrever os sintomas clínicos e o perfil dos pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por arboviroses, no Estado de Pernambuco, durante o período de 2015 a 2018.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional transversal e descritivo dos óbitos confirmados por dengue, zika e chikungunya ocorridos no Estado de Pernambuco, que está localizado no centro-leste da região Nordeste, tendo uma população estimada para o ano de 2021 em 9.674.793 habitantes, possuindo 12 regiões de desenvolvimento: Sertão do São Francisco com 07 municípios; Sertão do Araripe com 10 municípios; Sertão Central com 08 municípios; Sertão de Itaparica com 07 municípios; Sertão do Pajeú com 17 municípios; Sertão do Moxotó com 07 municípios; Agreste Meridional com 26 municípios; Agreste Central com 26 municípios; Agreste Setentrional com 19 municípios; Mata Sul com 24 municípios; Mata Norte com 18 municípios e Região Metropolitana com 16 municípios, totalizando 185 municípios com extensão territorial de 98.067,881 km²[16].

Os dados deste estudo foram coletados com anuência da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE) e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco com o parecer nº 3.611.976. Os dados analisados são secundários e foram coletados no banco de dados do setor de epidemiologia das arboviroses da SES-PE, por meio das análises dos questionários de investigação domiciliar e investigação hospitalar, instrumentos extraídos do protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses de Pernambuco. Foram incluídos no estudo os óbitos considerados confirmados após discussão no comitê estadual de investigação de óbito por arboviroses do estado de Pernambuco. Os dados foram organizados para produção de gráficos a partir da linguagem de programação livre R, no ambiente R-Studio, utilizando os pacotes ggplot2, pyramid, gtable e possibilitar a leitura R. Os mapas categorizados foram desenvolvidos por meio de um software SIG (Sistema de Informações Geográficas) QGIS – versão 2.18.

Resultados

No período de 2015 a 2018 foram notificados 726 óbitos por arboviroses, dos quais 225 foram confirmados, sendo 88 (39,1%) por dengue; 126 (56,0%) por chikungunya, 11 (4,9%) com coinfecção por dengue e chikungunya, não havendo confirmação de óbitos por zika. 121 (53,8%) dos óbitos ocorreram no sexo masculino e 104 (46,2%) no sexo feminino. 34,0% (N=76) estavam na faixa etária de 60 a 79 anos (figura 01). 74,0% (N=166) dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidades, pré-existente a infecção por arbovírus, sendo a hipertensão arterial a mais frequente (N=48/29,0%) tabela 1.

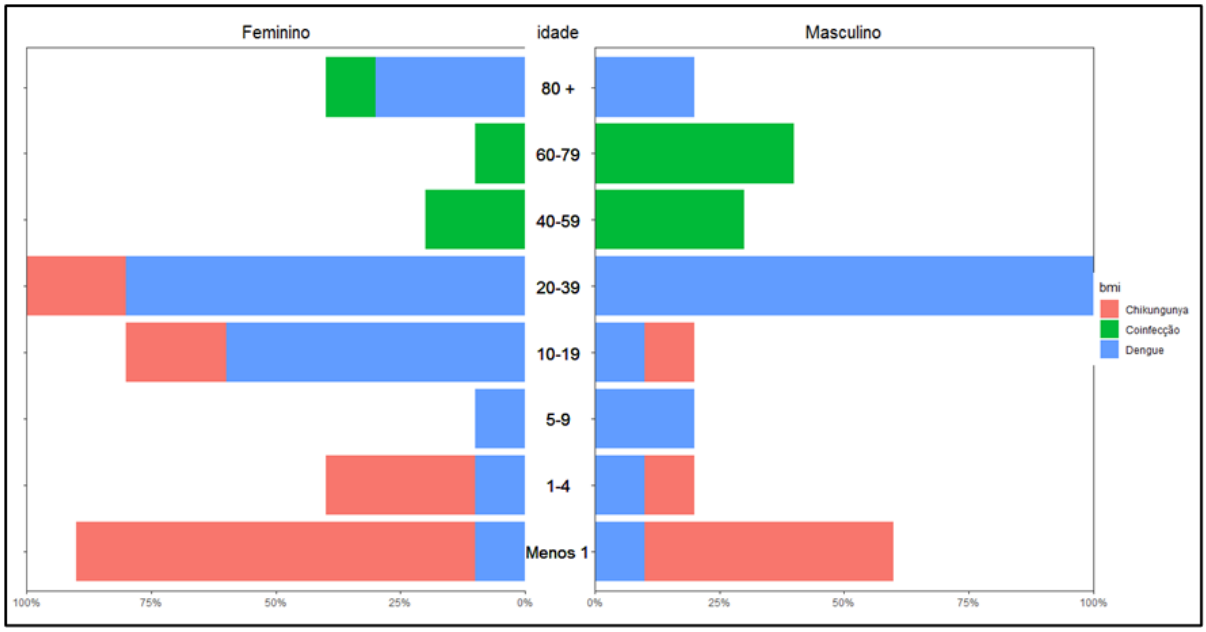


Figura 01. Pirâmide da faixa etária dos óbitos confirmados, segundo classificação final, Pernambuco 2015 a 2018.

Tabela 01. Frequência (N) e percentual (%) das comorbidades pré-existentes dos pacientes que evoluíram para o óbito por Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.

COMORBIDADE	N	%
Obesidade	04	2,0
Transtornos Mentais	05	3,0
Doença Reumatológica	07	4,0
Câncer	07	4,0
Doença Renal Crônica	09	5,5
Doenças Respiratórias	09	5,5
Doenças Hematológicas	10	6,0
Etilismo	13	8,0
Cardiopatia Crônica	14	8,5
Tabagismo	14	8,5
Diabetes Mellitus	26	16,0
Hipertensão arterial sistêmica	48	29,0
TOTAL	166	100

N: Frequência de comorbidades; % porcentagens.

Ainda, em relação aos pacientes com comorbidades, 64,5% (N=49) foram a óbito por chikungunya, 26,3% (N=20) por dengue e 9,2% (N=07) por coinfecção; 54% (N=41) eram do sexo masculino e 46% (N=35) do sexo feminino; 64,4% (N=49) estavam na faixa etária de idosos (60 a mais de 80 anos); 01 (1,3%) óbito acorreu em menor de 01 ano que tinha cardiopatia crônica por prematuridade e 02 (2,6%) óbitos ocorreram em crianças nas faixas etária de 02 e 08 anos que possuíam doenças hematológicas, sendo que todos estes óbitos descritos na faixa etária de crianças ocorreram por chikungunya. 61,8% (N=47) apresentavam mais de um tipo de comorbidades.

A análise dos sintomas apresentados pelos pacientes durante a evolução clínica das doenças antes da ocorrência desses óbitos permitiu verificar que, a febre foi o mais frequente, presente em 86,2% (N=194) dos pacientes, seguida de mialgia (N=137/ 60,8%) e artralgia (N=133/ 59,1%), conforme observado na figura 02.

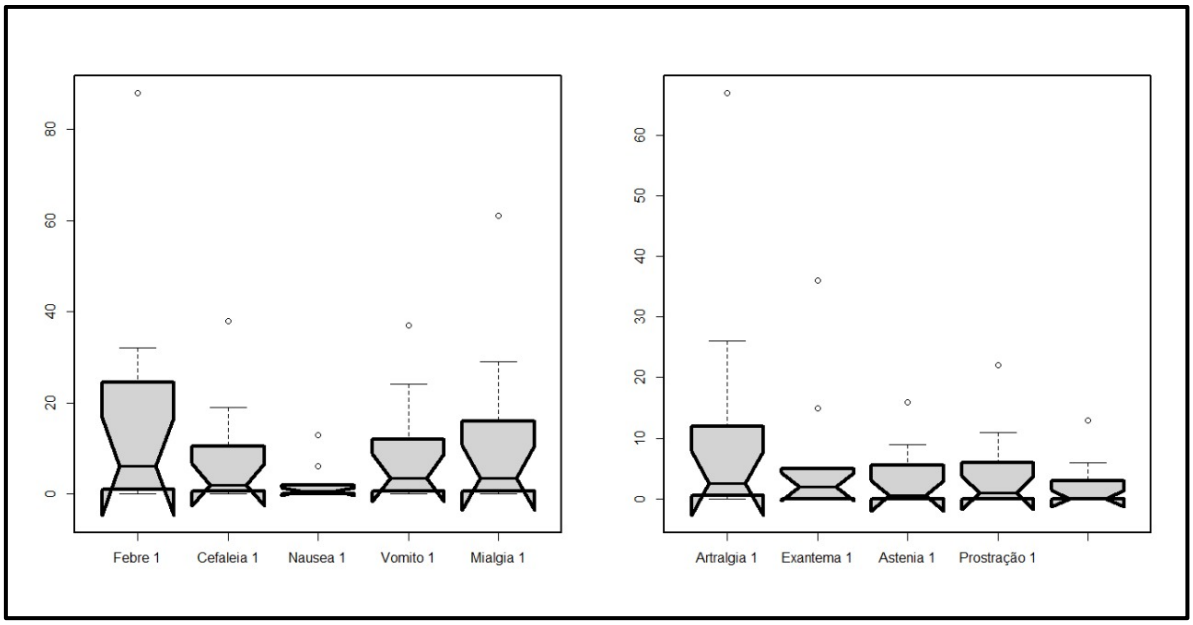


Figura 02. Frequência de sintomas clínicos desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.

Em relação a sintomas de alarme, 44% (N=99) dos pacientes apresentaram vômitos e 27,5% (N=62) apresentaram dor abdominal. As análises estatísticas dos 225 óbitos demonstraram que os sintomas estão estatisticamente correlacionados como ilustrados no dendrograma de agrupamento de similaridade (figura 03).

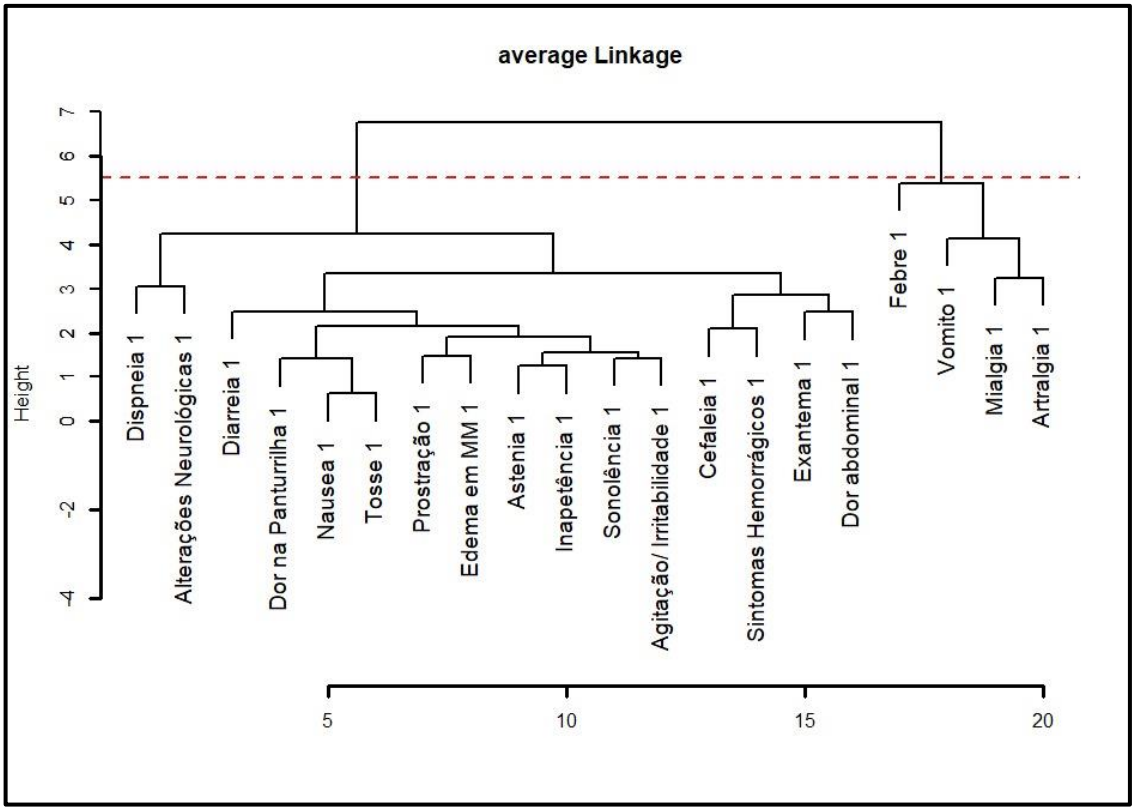


Figura 03. Dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por Arboviroses, Pernambuco 2015 a 2018.

Os sintomas hemorrágicos foram notificados em 32,8% (N=74) dos óbitos confirmados. Entre os óbitos por dengue foram registrados em 47,2% (N=42) das notificações; em 23,8% (N=30) das notificações por chikungunya e em 18,1% (N=02) dos óbitos confirmados com coinfecção por dengue e chikungunya. Na tabela 02 é possível observar a frequência de sintomas hemorrágicos desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por arboviroses, por classificação do tipo de sintoma hemorrágico. Cabe ressaltar que, 11% (N=33) dos episódios hemorrágicos aconteceram no trato digestivo dos pacientes e que 23% (N=17) foram descritos como episódios hemorrágicos não sendo classificado pelos profissionais de saúde o tipo de hemorragia apresentada pelos pacientes nos prontuários clínicos.

Tabela 02. Frequência de sintomas hemorrágicos desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por arboviroses, segundo o tipo de sintoma, Pernambuco, 2015 a 2018.

SINTOMAS HEMORRÁGICOS	N	%
Gengivorragia	02	2,7
Púrpura	02	2,7
Hemoptíase	03	4,1
Metrorragia	03	4,1
Equimose	04	5,4
Hematúria	04	5,4
Epistaxe	04	5,4
Hemorragia Pulmonar	05	6,8
Hemorragia conjuntival	06	8,1
Hemorragia Digestiva alta	08	10,8
Melena	11	14,9
Hematêmese	14	18,9
Petéquia	16	21,6
Hemorragia	17	23,0

Os sintomas neurológicos foram notificados em 44,4% (N=100) dos óbitos confirmados, sendo estes distribuídos em 34,0% (N=30) dos óbitos de dengue; 50,7% (N=64) de chikungunya e 54,5% (N=06) dos óbitos confirmados com coinfecção por dengue e chikungunya. Ressalta-se ainda que, 51% (N=51) dos pacientes desenvolveram sintomas neurológicos com algum grau de déficit motor que pudesse ser sugestivo da SGB, porém a síndrome propriamente dita não foi descrita pelos profissionais de saúde e que, 10% (N=10) dos sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes foram descritos como alterações neurológicas sem serem classificados por tipo do sintoma (tabela 03).

Tabela 03. Frequência das alterações neurológicas desenvolvidos por pacientes que evoluíram para o óbito confirmado de Arboviroses, Pernambuco, 2015 a 2018.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	N	%
Midríase	01	01
Parestesia de Membros Inferiores	02	02
Hemiparesia	04	04
Disartria	06	06
Afasia	07	07
Tontura	09	09
Alterações Neurológicas	10	10
Dificuldade de Deambular	10	10
Desmaio	14	14
Paresia de Membros	15	15
Déficit Motor	20	20
Desorientação	23	23
Convulsão	25	25
Rebaixamento do Nível de Consciência	37	37

N: Frequência; % Porcentagem.

Discussão

A análise dos óbitos por arboviroses constitui um desafio em distinguir se a doença contribuiu para o óbito, ou se foi a causa básica do óbito. Quadros clínicos graves decorrentes de arboviroses são conhecidos após extensas epidemias, muitas vezes mostrando impacto imprevisível na morbimortalidade. A maior ou menor gravidade destes sintomas pode estar relacionada com as características fisiológicas individuais e virais[3,4].

Neste estudo a amostra apresentou uma discreta predominância dos óbitos no sexo masculino, na faixa etária de idosos e em pessoas com comorbidades preexistentes, corroborando com estudo realizado por Viana, em 2018. Segundo a classificação de risco da dengue proposta pelo Ministério da Saúde considera-se grupo especial todo paciente com suspeita de dengue que se enquadre nas seguintes situações: crianças menores de 15 anos, gestantes, adultos maiores de 60 anos e pacientes com comorbidade[14,17]. A chikungunya também pode se apresentar com manifestações clínicas atípicas e formas graves com maior frequência neste grupo especial de pacientes (pacientes com doenças associadas, crianças menores de 2 anos, pacientes com idade acima de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos), estas manifestações atípicas estão relacionadas ao maior risco de evolução para o óbito[15].

O maior percentual de óbitos na faixa etária idosa pode ser sugestivo devido aos indivíduos acima de 65 anos estarem mais sujeitos à hospitalização e ao desenvolvimento de formas graves das arboviroses, visto serem mais vulneráveis às complicações por possuírem sistema imunológico menos eficiente, pela possível existência de doenças associadas e até pelo fato de se desidratarem com mais facilidade[18]. Em relação a pacientes com comorbidades o Ministério da Saúde, alerta para um maior risco, associado à evolução desfavorável para este grupo e recomenda um acompanhamento clínico diferenciado, para os portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, asma brônquica, doenças hematológicas ou renais crônicas, doença grave do sistema cardiovascular, hepatopatias, doença ácido-péptica ou autoimune. Apesar de existir um consenso que pacientes com comorbidades e idosos estão sob risco maior de desenvolver as formas graves das

doenças e suas complicações, há de se considerar que não basta ser portador de comorbidade, faz-se necessário avaliar a intensidade da doença de base[19].

A febre, mialgia e artralgia foram as manifestações clínicas mais frequentes apresentadas pelos pacientes antes da ocorrência do óbito corroborando com estudos realizados por VIANA (2018)[20] e CAVALLI et al., (2019)[21]. De acordo com o protocolo para o manejo clínico dos pacientes com dengue do Ministério da Saúde, essas manifestações clínicas classificam a fase febril da doença que tem duração de dois a sete dias[21]. Estas manifestações também se apresentam na fase aguda da chikungunya. A fase crítica nas infecções por dengue tem início com o declínio da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início dos sintomas e os sinais de alarme podem ocorrer nesta fase. Sem a identificação da possível piora clínica e o correto manejo nessa fase, alguns pacientes podem evoluir para as formas graves. Os sinais de alarme sinalizam o extravasamento de plasma e/ou hemorragias que podem levar o paciente a choque grave e ao óbito. Os vômitos persistentes e a dor abdominal são sintomas caracterizados como sinais de alarme[22].

A descrição dos dados que compõem este estudo permitiu observar que os pacientes que evoluíram para o óbito apresentaram sinais de alarme. As análises estatísticas demonstraram, conforme dendrograma de agrupamentos de similaridade, que a dor abdominal estava estatisticamente correlacionada a sintomas hemorrágicos, sendo observada uma distância estatística de similaridade entre estes sintomas. Também foi observado que episódios hemorrágicos ocorreram no trato digestivo dos pacientes, sugerindo a provável correlação com a presença da dor abdominal.

Relatos na literatura comprovam a relação entre infecção por arbovírus e o acometimento do sistema nervoso central e periférico. A Síndrome de Guillain Barré (SGB) é a manifestação neurológica mais frequentemente associada as arboviroses, sendo uma condição neurológica de provável origem autoimune[23,24]. Neste estudo foram identificados sintomas neurológicos em pacientes que evoluíram para o óbito, sendo estes distribuídos nos óbitos por dengue, coinfecção, porém a maior frequência foi observada em pacientes que foram a óbito por chikungunya, na doença os sintomas neurológicos são encontrados em menos de 1% dos pacientes, no entanto quando identificados, podem ser letais, pois são decorrentes diretos da infecção viral, e não por correlações sistêmicas[25,26]. Também foram descritos sintomas neurológicos

que podem ser sugestivos da SGB, como déficit motor, porém não foi identificada nos dados das investigações dos óbitos a descrição da síndrome propriamente dita pelos profissionais de saúde, fato que sinaliza a fragilidade dos serviços de saúde nos registros de informação nos prontuários e formulários de saúde. No Brasil de 2015 a 2018 observou-se que a SGB e encefalite viral aguda foram as doenças neuroinvasivas por arbovírus mais notificadas. Neste período 8.249 pacientes foram internados por Síndrome de Guillain-Barré (CID-10/G61.0), 2.255 (27,3%) destas internações ocorreram no Nordeste e 692 (8,3%) em Pernambuco[27], estes dados reforçam a hipótese de subnotificações da SGB em pacientes que evoluíram para o óbito. O registro adequado das informações de saúde é de extrema importância para compreensão da evolução do quadro clínico das doenças, bem como para qualificação da rede de assistência à saúde e além do conhecimento do real perfil epidemiológico das doenças causadas por arbovírus.

Diante da observação dos dados deste estudo, é possível afirmar que as equipes de saúde precisam fortalecer a compreensão de cada infecção em relação à especificidade dos sintomas clínicos e evolução das doenças, favorecendo o diagnóstico diferencial oportuno dentro da rotina de atendimento aos pacientes acometidos por arboviroses, assim como a importância do monitoramento dos sinais de alarme e dos casos graves. Os investimentos na qualificação profissional para observação dos protocolos de manejo clínico das doenças e para seguimento dos procedimentos preconizados para casos graves devem ser constantes nos processos de formação continuada para os profissionais que atuam nos serviços de saúde, assim como o fortalecimento das análises dos processos de investigação, discussão e recomendações das investigações sistemática dos óbitos, por parte dos gestores municipais e estaduais, com o intuito de identificar as possíveis fragilidades da Rede de Atenção à Saúde e instituir intervenções imediatas para melhoria e qualificação da assistência aos usuários, visando a redução da mortalidade por arboviroses no estado de Pernambuco.

Referências

1. Lopes, N., Nozawa, C., & Linhares, R. E. C. (2014). Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde, 5(3), 10-10;
2. Casseb, A. D. R., Casseb, L. M. N., Silva, S. P. D., & Vasconcelos, P. F. D. C. (2013). Arbovírus: importante zoonose na Amazônia brasileira. Veterinária e Zootecnia, 20(3), 391-403;
3. de Souza, L. J. (2016). Dengue, Zika e Chikungunya–Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Editora Rubio;
4. Donalisio, M. R., Freitas, A. R. R., & Zuben, A. P. B. V. (2017). Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. Revista de saude publica, 51;
5. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico, Versão 01. Volume 51 | Nº 33 |13 de agosto de 2020;
6. WHO. (2014). Dengue and severe dengue. World Health Organization.
7. OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, OMS, Organização Mundial da Saúde. Dengue, disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/dengue, 2021;
8. Valle, D., Aguiar, R., & Pimenta, D. (2015). Lançando luz sobre a dengue. Ciência e Cultura, 67(3), 4-5;
9. Saito, C. K., Machado, S. C. P., Medina, W. S. G., & Paschoalato, A. B. P. (2017). Sorologia e avaliação clínica: correlação no diagnóstico da Dengue. Cuidarte, Enferm, Catanduva, 1(11), 72-77;
10. Azevedo, R. D. S. D. S., Oliveira, C. S., & Vasconcelos, P. F. D. C. (2015). Risco do chikungunya para o Brasil. Revista de saúde pública, 49, 58.
11. Morrison, T. E. (2014). Reemergence of chikungunya virus. Journal of virology, 88(20), 11644-11647.
12. Luz, K. G., Santos, G. I. V. D., & Vieira, R. D. M. (2015). Febre pelo vírus Zika. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 24, 785-788;
13. Pinto Junior, V. L., Luz, K., Parreira, R., & Ferrinho, P. (2015). Vírus Zika: revisão para clínicos.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009;
15. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância em saúde. 2021;
16. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estado. Pernambuco. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe.html, 2021;
17. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: 2.1 fluxo_dengue_finalissimo2. Disponível: https://www.gov.br/saude/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/publicacoessvs/dengue/dengue_classificacao_risco_manejo_paciente.pdf/view, 2022.
18. de Oliveira, D. M., de Oliveira, D. M., & Borges, A. C. N. (2021). Sintomas clínicos associados à hospitalização em idosos acometidos por febre

Chikungunya Clinical symptoms associated with hospitalization in elderly people affected by Chikungunya fever. Brazilian Journal of Health Review, 4(3), 13660-13675.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adultos e criança, 2013.
20. Viana, L. R. D. C., Pimenta, C. J. L., Araújo, E. M. N. F. D., Teófilo, T. J. S., Costa, T. F. D., & Costa, K. N. D. F. M. (2018). Arboviroses reemergentes: perfil clínico-epidemiológico de idosos hospitalizados. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 52.
21. Cavalli, F. S., Seben, J. T., Busato, M. A., Lutinski, J. A., & Andrioli, D. C. (2019). Controlling the Vector Aedes Aegypti and Handling Dengue Fever Bearing Patients/Controle do Vetor Aedes Aegypti e Manejo dos Pacientes com Dengue. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, 11(5), 1333-1339.
22. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 2016;
23. Pereira, A. G. L., Escosteguy, C. C., Marques, M. R. V. E., & Bergamo, L. C. (2018). Vigilância das síndromes neurológicas notificadas no HFSE em um contexto de epidemia de Zika, chikungunya e dengue. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, 8(3), 261-267;
24. Malta, J. M. A. S., Vargas, A., Leite, P. L., Percio, J., Coelho, G. E., Ferraro, A. H. A., ... & Saad, E. (2017). Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 26, 09-18.
25. Alvarez, M. F., Bolívar-Mejía, A., Rodriguez-Morales, A. J., & Ramirez-Vallejo, E. (2017). Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. F1000Research, 6;
26. de Santana, J. F. C. L., Ronn, A. P., Bezerra, G. N., & da Silva Fernandes, T. L. (2021). Agravos clínicos decorrentes das arboviroses: uma revisão de literatura. Research, Society and Development, 10(2), e46010212057-e46010212057;
27. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico, Versão 01. Volume 51 | Nº 44 | 29 de outubro de 2020.

7. Capítulo III

Coinfecção e itinerário terapêutico dos óbitos confirmados por arbovírus em tríplice epidemia

Óbitos com coinfecção por arbovírus

Resumo

Objetivo: o presente estudo teve como objetivo descrever os sintomas clínicos, os aspectos epidemiológicos e o itinerário terapêutico dos pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por coinfecção por dengue e chikungunya, em Pernambuco, no período de 2015 a 2018. **Métodos:** Os dados são secundários, foram coletados na Secretaria Estadual de Saúde após serem confirmados nas discussões do comitê estadual de investigação de óbito por arboviroses. **Resultado:** No período 225 foram confirmados por arboviroses, destes, 11 (4,9%) foram confirmados com coinfecção por dengue e chikungunya. Estes óbitos ocorreram nas três regiões com maior frequência de casos e óbitos no período epidêmico. 63,6% (N=07) dos pacientes eram do sexo masculino e 36,4% (N=04) do sexo feminino, 54,5% (N=06) eram idosos e 63,6% (N=07) tinham comorbidades. A febre foi o sintoma mais frequente (N=11/100%), 72,7% (N=08) pacientes desenvolveram sintomas hemorrágicos e neurológicos. 100,0% (N=11) dos óbitos por coinfecção foram assistidos por unidades de urgência e emergência; 45,5% (N=05) tiveram apenas um atendimento hospitalar, sendo esta unidade de saúde a de ocorrência do óbito e 36,3% (N=04) foram assistidos com três ou mais atendimentos em unidades de saúde antes da ocorrência do óbito. **Conclusão:** Diante da observação dos dados deste estudo, é possível afirmar que o fortalecimento da vigilância virológica, com investimento em pesquisas complementares para uma melhor compreensão da cocirculação de arbovírus e coinfecções, além da qualidade da assistência prestada e a organização da rede de serviços de saúde são condições essenciais para enfrentar epidemias no estado de Pernambuco.

Palavras-chaves: Óbitos, Arboviroses, Coinfecção, Itinerário Terapêutico.

Abstract:

Objective: the present study aimed to describe the clinical symptoms, epidemiological aspects and the therapeutic itinerary of patients who evolved to death confirmed by dengue and chikungunya coinfection, in Pernambuco, from 2015 to 2018. **Methods:** The data are secondary, were collected at the State Health Department after being confirmed in the discussions of the state committee for investigation of death by arboviruses. Result: In the period 225 were confirmed by arboviruses, of these, 11 (4.9%) were confirmed with coinfection by dengue and chikungunya. These deaths occurred in the three regions with the highest frequency of cases and deaths in the epidemic period. 63.6% (N=07) of the patients were male and 36.4% (N=04) were female, 54.5% (N=06) were elderly and 63.6% (N=07) had comorbidities. Fever was the most frequent symptom (N=11/100%), 72.7% (N=08) patients developed hemorrhagic and neurological symptoms. 100.0% (N=11) of deaths from coinfection were assisted by urgency and emergency units; 45.5% (N=05) had only one hospital care, this health unit being the one where the death occurred and 36.3% (N=04) were assisted with three or more visits in health units before the occurrence of the death. **Conclusion:** In view of the observation of the data of this study, it is possible to affirm that the strengthening of virological surveillance, with investment in complementary research for a better understanding of the co-circulation of arboviruses and co-infections, in addition to the quality of care provided and the organization of the health services network are essential conditions to face epidemics in the state of Pernambuco.

Key words: Deaths, Arboviruses, Coinfection, Therapeutic Itinerary.

Introdução

A partir de 2014, grandes epidemias de chikungunya e zika assolaram o Brasil e outros países das Américas, que ao se juntarem à endemicidade da dengue representaram um emergente problema de saúde pública. No Brasil, já ocorria a circulação simultânea dos quatro sorotipos dos vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), e a partir de 2014 além destes passou a circular o vírus chikungunya e, em 2015, o vírus zika, formando um cenário epidemiológico bastante complexo com a cocirculação destas arboviroses urbanas. O impacto da cocirculação viral destes arbovírus ainda é pouco conhecido e teoricamente resultaria em viremias mais intensas ou em outras alterações imunológicas que poderiam ser o gatilho para doenças autoimunes. Este impacto na morbimortalidade com frequência é conhecido após extensas epidemias.[1,2,3].

Não é incomum a ocorrência de coinfecção por mais de um vírus em humanos em situações de surtos por arboviroses. Pacientes acometidos por estes arbovírus podem desenvolver uma doença febril aguda, com características clínicas semelhantes onde a correta diferenciação clínica de cada uma dessas doenças ficou ainda mais difícil com este cenário de cotransmissão. Alguns sintomas característicos, como dor e inchaço prolongado nas articulações (chikungunya), febre hemorrágica (dengue) e conjuntivite (zika), podem indicar qual arbovírus está causando a doença, mas os exames laboratoriais são essenciais para um diagnóstico clínico preciso e de coinfecções. A ocorrência de surtos de arboviroses com sintomatologias clínicas semelhantes pode acarretar a omissão pela busca do diagnóstico diferencial, o que pode impactar no prognóstico de populações especiais como: gestantes, crianças menores de um ano, população maior de 60 anos e pessoas com comorbidades.[4,5,6].

Em um estudo realizado por Silva et al.,[7] entre setembro de 2014 e julho de 2016, com a vigilância de arboviroses entre pacientes febris realizada em uma unidade de saúde de emergência de Salvador, Bahia, os resultados indicaram que essas três arboviroses são uma importante causa das doenças febris que acometem aqueles que procuram uma unidade de emergência. Visto que, de cada 100 pacientes incluídos no estudo, 26 deles tinham uma infecção aguda por um dos arbovírus, 24 tinham uma infecção causada por apenas um dos arbovírus, enquanto que 02 apresentava uma coinfecção por dois arbovírus. A elevada frequência de detecção de

infecções e coinfecções por arbovírus entre os pacientes febris investigados ocorreu em função da intensa transmissão simultânea dos três arbovírus, em Salvador, durante o período do estudo. Diagnosticar a coinfecção e prevenir complicações, iniciando o tratamento de suporte em tempo hábil é um desafio para as equipes de saúde pública, por que apesar do impacto potencial na saúde pública, sabe-se muito pouco sobre a ocorrência e as consequências de tais infecções[5,8].

Diante dos desafios e lacunas, no conhecimento no que se refere a coinfecções que ocorrem durante períodos de intensa transmissão de diferentes arbovírus, o presente estudo teve como objetivo descrever os sintomas clínicos, os aspectos epidemiológicos e o itinerário terapêutico dos pacientes que evoluíram para o óbito confirmado por coinfecção por dengue e chikungunya, em Pernambuco, no período de 2015 a 2018.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, transversal e descritivo da frequência dos óbitos confirmados por dengue, zika e chikungunya, realizado no período entre 2015 a 2018, no estado de Pernambuco, localizado no centro-leste da região Nordeste, com uma população estimada para o ano de 2021 de 9.674.793 habitantes, possuindo 12 regiões de desenvolvimento, totalizando 185 municípios com extensão territorial de 98.067,881 km^2[(9)]. Os dados analisados são secundários, foram extraídos dos questionários de investigação de óbitos domiciliar e hospitalar, que compõem o protocolo operacional de investigação de óbitos suspeitos por arboviroses de Pernambuco. A coleta contou com anuência da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE) e foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco sob o parecer nº 3.611.976.

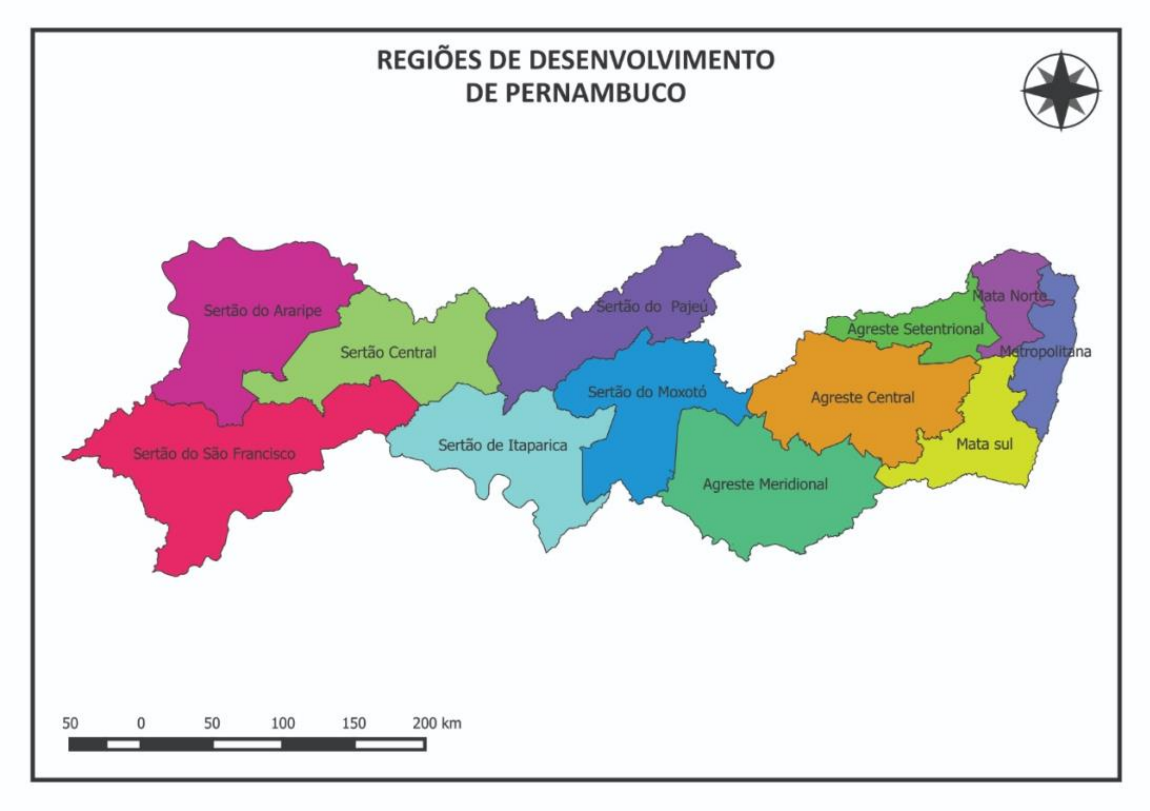


Figura 01. Mapa categorizado das regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2016. Fonte: Agra, 2021.

Os gráficos foram produzidos a partir da linguagem de programação livre R, no ambiente R-Studio, utilizando os pacotes ggplot2, pyramid, gtable. O banco de dados foi estruturado para haver leitura R. Os mapas categorizados foram desenvolvidos por meio de um software SIG (Sistema de Informações Geográficas) QGIS – versão 2.18.

Resultados

Nos anos de 2015 e 2016, foram confirmados 11 óbitos (4,9%) com coinfecção por dengue e chikungunya de um total de 225 óbitos confirmados por arboviroses. 18,2% (N=02) dos óbitos por coinfecção ocorreram no ano de 2015 e 81,8% (N=09) em 2016. O ano de 2016 foi considerado o pico epidêmico para ocorrência de óbitos por arboviroses no estado de Pernambuco para o período estudado (2015= 60/26,7%; 2016= 150/66,7%; 2017= 10/4,4%; 2018= 05/2,2%).

Os óbitos por coinfecção ocorreram em três regiões de desenvolvimento do estado, 82,0% (N=09) ocorreram na Região Metropolitana; 9,0% (N=01) na Região do Agreste Setentrional e 9,0% (N=01) no Agreste Central. As regiões com ocorrência de óbitos com coinfecção juntas representaram 78,7% (N=177) da ocorrência geral de

óbitos por arboviroses no estado de Pernambuco. Estas regiões também representaram a ocorrência de 69,5% (N=166.732) do total de casos prováveis (casos confirmados e em investigação) de arboviroses no estado para o período de estudo (tabela 01).

Tabela 01. Distribuição da frequência de casos e óbitos por arboviroses, segundo coeficiente de incidência por 100 mil habitantes, letalidade e região de desenvolvimento, Pernambuco, 2015 a 2018.

Região de Desenvolvimento	N Casos	CI/100 mil hab.	N Óbitos	% Óbitos	Letalidade
Região Metropolitana	114153	2813,1	145	64,4	0,13
Mata Norte	18787	3538,3	21	9,3	0,11
Mata Sul	11513	1460,9	10	4,4	0,09
Agreste Setentrional	19274	3351,8	12	5,3	0,06
Agreste Central	33305	2927,2	20	8,9	0,06
Agreste Meridional	20248	2960,5	7	3,1	0,03
Sertão do Moxotó	4370	1882,8	4	1,8	0,09
Sertão do Pajeú	9658	2914,2	3	1,3	0,03
Sertão de Itaparica	2607	1769,5	2	0,9	0,08
Sertão Central	1624	891,9	1	0,4	0,06
Sertão do Araripe	1582	476,8	0	0	0
Sertão do São Francisco	2835	569,4	0	0	0

N: Frequência de casos e óbitos, CI: Coeficiente de Incidência por 100 mil habitantes de casos de arboviroses; % porcentagens.

Entre os pacientes que evoluíram para óbito por coinfecção, 63,6% (N=07) eram do sexo masculino e 36,4% (N=04) do sexo feminino; 45,5% (N=05) estavam na faixa etária entre 40 a 59 anos; 45,5% (N=05) entre 60 a 79 anos e 9,1% (N=01) acima de 80 anos. Cabe ressaltar que, 54,5% (N=6) dos óbitos ocorreram em faixa etária de risco, pacientes idosos acima dos 60 anos e que, 63,6% (N=07) tinham algum tipo de comorbidades preexistente a infecção por arbovírus, sendo a hipertensão arterial sistêmica a mais frequente (N=04/36,4%) e 28,5% (N=02) tinham mais de uma comorbidade (tabela 02).

Tabela 02. Frequência das comorbidades preexistentes dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco, 2015 a 2018.

Comorbidades	N	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	04	36,4
Diabetes Mellitus	02	18,2
Cardiopatia Crônica	01	9,1
Tabagismo	02	18,2
Etilismo	01	9,1
Câncer	01	9,1

N: Frequência; % porcentagens.

Dos 225 óbitos confirmados por arboviroses, 88 (39,1%) ocorreram por dengue; 126 (56,0%) por chikungunya, 11 (4,9%) com coinfecção por dengue e chikungunya, não havendo confirmação de óbitos por zika. Ao analisarmos o período de evolução clínica da doença até a ocorrência do óbito permitiu observar que houve uma variação de tempo de 0 a 168 dias, com média de 34,7 dias, considerando os 225 óbitos confirmados por arboviroses. O período de evolução mais prevalente neste grupo foi de 06 dias de evolução presente em 10% dos óbitos (N=23). Quando a análise foi realizada apenas com os óbitos confirmados por dengue, houve uma variação de tempo de 0 a 48 dias, com média de 12,3 dias. 15,0% dos óbitos (N=13) por dengue tiveram uma evolução de 03 dias. Os óbitos confirmados apenas para os casos de chikungunya apresentaram uma variação de tempo entre 0 a 168 dias, com média de 34,5 dias, sendo que 9,5% (N=12) dos óbitos tiveram uma evolução de 04 dias e 2,4% (N=03) tiveram evolução clínica de mais de 100 dias. Os óbitos confirmados com coinfecção por dengue e chikungunya apresentaram evolução de 0 a 34 dias, com média de 15,2 dias, 02 deles (18,0%) tiveram evolução de 07 dias e 02 (18,0%) de 08 dias. O longo período de evolução dos óbitos que ocorreram por chikungunya foi observado em pacientes que desenvolveram sintomas neurológicos e permaneceram internados em tratamento.

Entre os sintomas apresentados pelos pacientes com coinfecção durante a evolução clínica da doença (tabela 3), a febre foi a mais frequente e presente em 100,0% (N=11) dos pacientes, seguida de artralgia (N=10/90,0%) e dispneia (N=07/63,6%). 72,7% (N=08) dos pacientes desenvolveram sintomas de gravidade

(sintomas hemorrágicos e neurológicos) que podem evoluir para o óbito. Dos pacientes que apresentaram sintomas hemorrágicos (N=02/18,1%), um apresentou sangue nas fezes (melena) e outro a equipe de saúde não especificou o tipo de hemorragia, registrando apenas a ocorrência de episódio hemorrágico nos prontuários de investigação.

Tabela 03. Frequência dos sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.

Sintomas clínicos	N	%
Febre	11	100,0
Artralgia	10	90,0
Dispneia	07	63,6
Mialgia	06	54,5
Alterações Neurológicas	06	54,5
Vômito	05	45,4
Dor abdominal	05	45,4
Exantema	04	36,3
Astenia	04	36,3
Inapetência	04	36,3
Cefaleia	03	27,2
Prostração	03	27,2
Sonolência	03	27,2
Edema em Membros	03	27,2
Agitação/ Irritabilidade	02	18,1
Sintomas Hemorrágicos	02	18,1
Calafrio	01	9,0
Prurido	01	9,0
Palidez	01	9,0
Dor Torácica	01	9,0
Lombalgia	01	9,0
Tosse	01	9,0

N: Frequência; % porcentagens.

Os sintomas neurológicos foram notificados em 54,5% (N=06) dos pacientes. As análises estatísticas demonstraram que os sintomas neurológicos estão

estatisticamente correlacionados com sintomas de mialgia e dispneia como ilustrados nos agrupamentos de similaridade de clusters (figura 02). Na tabela 04 estão distribuídos os sintomas neurológicos, segundo tipo de sintomas.

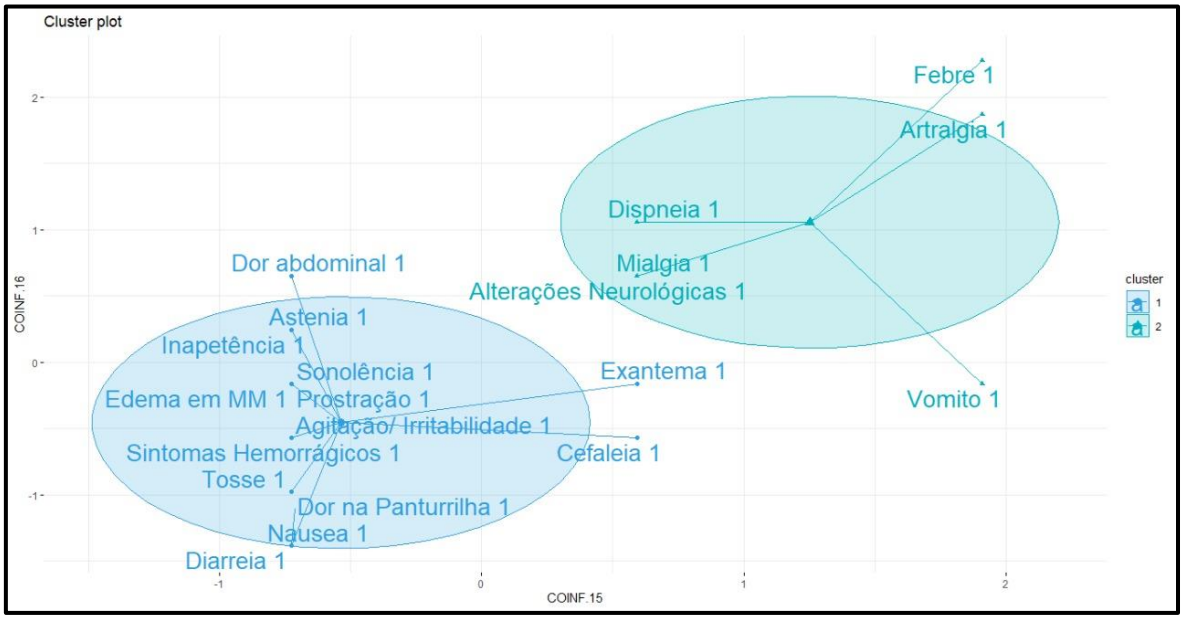


Figura 02. Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo sintomas clínicos, dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco, 2015 a 2018.

Tabela 04. Frequência dos sintomas neurológicos, segundo tipo de sintomas dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção por dengue e chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	N	%
Alterações Neurológicas	01	16,7
Paresia de Membros	01	16,7
Desorientação	02	33,3
Convulsão	02	33,3
Rebaixamento do Nível de Consciência	04	66,7

N: Frequência; % porcentagens.

Sobre o itinerário terapêutico percorrido pelos pacientes durante a evolução clínica das doenças, 100,0% (N=11) dos óbitos por coinfecção foram assistidos por unidades de urgência e emergência;45,5% (N=05) tiveram apenas um atendimento hospitalar, sendo esta unidade de saúde a de ocorrência do óbito e 36,3% (N=04)

foram assistidos com três ou mais atendimentos em unidades de saúde antes da ocorrência do óbito. Ao analisarmos o itinerário terapêutico dos 225 óbitos confirmados por arboviroses observamos que 23,6% (N=53) foram assistidos apenas com um atendimento hospitalar antes do óbito; 2,6% (N=06) foram assistidos pela Atenção Primária; 64,9% (N=146) não foram internados e 2,2% (N=05) dos óbitos ocorreram em domicílio (tabela 05).

Tabela 05. Itinerário terapêutico percorrido pelos pacientes durante a evolução da doença a ocorrência do óbito, Pernambuco, 2015 a 2018.

ITINERÁRIO TERAPEUTICO	N	%
01 atendimento em UBS e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UBS, 01 Atendimento em UPA e 01 Atendimento Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UBS, 01 Atendimento em UPA e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UBS, 02 Atendimentos em UPA, 01 Atendimento Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UBS, 02 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
02 Atendimentos em UBS, 01 Atendimento em UPA e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
03 Atendimentos em UBS, 01 Atendimento em UPA e 01 Atendimento Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UPA, 03 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	01	0,44%
02 Atendimentos em UPA e 03 Atendimentos Hospitalar	01	0,44%
01 Atendimento em UPA e 03 Atendimentos Hospitalar	02	0,89%
02 Atendimentos em UPA, 01 Atendimento Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	02	0,89%
03 Atendimentos em UPA e 01 Atendimento Hospitalar	02	0,89%
04 atendimentos em UPA	02	0,89%
04 Atendimentos em UPA e 01 Internamento Hospitalar	02	0,89%
03 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	02	0,89%
01 Atendimento em UPA; 01 Atendimento Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	03	1,33%

02 Atendimentos em UPA e 01 Atendimento Hospitalar	03	1,33%
03 Atendimentos Hospitalar	03	1,33%
04 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	03	1,33%
01 Internamento Hospitalar	03	1,33%
01 Atendimento em UPA; 02 Atendimentos Hospitalar	04	1,78%
03 Atendimentos em UPA e 01 Internamento Hospitalar	04	1,78%
03 Atendimentos em UPA	05	2,22%
04 atendimentos Hospitalar	05	2,22%
Óbito em Domicílio	05	2,22%
01 Atendimento em UPA; 02 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	06	2,67%
02 Atendimentos em UPA	07	3,11%
02 Atendimentos em UPA e 01 Internamento Hospitalar	07	3,11%
02 Atendimentos Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	09	4,00%
01 Atendimento Hospitalar e 01 Internamento Hospitalar	14	6,22%
02 Atendimentos Hospitalar	14	6,22%
01 Atendimento em UPA e 01 Atendimento Hospitalar	16	7,11%
01 Atendimento em UPA e 01 Internamento Hospitalar	19	8,44%
01 Atendimento em UPA	21	9,33%
01 Atendimento Hospitalar	53	23,56%

N: Frequência; % Porcentagem.

Em relação ao diagnóstico laboratorial, 36,4% (N=04) dos pacientes que evoluíram para o óbito por coinfecção tinham testes sorológicos reagentes, 27,3% (N=03) PCR e Imuno-histoquímica reagentes, 9,0% (N=01) tinham PCR reagente, e 27,3 (N=03) não possuíam informações sobre o diagnóstico laboratorial. 36,4% (N=04) foram notificados pela unidade de ocorrência do óbito, 36,4% (N=04) pelo Serviço de Verificação de Óbito (SVO) e 27,3% (N=03) pelas Vigilância em Saúde municipais.

Discussão

A sinergia epidemiológica entre surtos de vírus transmitidos por mosquitos *Aedes aegypti*, pode ressaltar na coinfecção de humanos com vários vírus. Esta coinfecção pode ser o resultado da transmissão simultânea de múltiplos vírus entre

mosquitos e humanos ou pela transmissão sequencial durante múltiplas picadas de mosquitos, porém, como a coinfecção impacta a transmissão de arbovírus por mosquitos ainda não está bem caracterizada. Neste estudo foram observados a ocorrência de óbitos com coinfecção por dengue e chikungunya, entretanto avaliar as implicações destas coinfecções é um desafio pois, requer entender como esses vírus manifestam a doença clínica, se há sobreposição de sintomas e se interferem na gravidade da doença e evolução para o óbito. Existem evidências que as respostas imunes podem ser alteradas durante a coinfecção[8,10].

Foi possível verificar que os óbitos por coinfecção ocorreram no pico epidêmico da tríplice epidemia de arboviroses no estado e nas regiões de desenvolvimento que somaram a maior frequência de casos e óbitos durante o período. Esta observação ressalta a importância do fortalecimento das ações de vigilância e assistência das arboviroses em regiões com ocorrência de surtos com cocirculação de arbovírus, uma vez que estes vírus possuem similaridades entre si, que dificultam o diagnóstico laboratorial e o manejo das manifestações clínicas, se tornando um desafio para as equipes atuantes nos serviços de saúde, além do incremento no número de indivíduos infectados gerando um aumento na demanda dos serviços de saúde que também impacta no manejo clínico adequado destes pacientes.

A dengue já impõe ao longo dos anos grandes demandas aos sistemas de saúde com epidemias associadas à introdução e/ou circulação alternada de um ou mais sorotipos do DENV, acarretando o aumento no número de pacientes acometidos por formas graves da doença[11,12]. Em relação à febre chikungunya a doença não estivera associada a elevadas taxas de letalidade, porém, publicações recentes têm desafiado a visão convencional da natureza não fatal da infecção pelo CHIKV. A ocorrência dos óbitos vem sendo relatadas ao aparecimento de manifestações clínicas com sinais de gravidade associados à idade avançada e à presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares[13,14,15]. Este estudo observou uma maior frequência dos óbitos em pessoas idosas, com comorbidades e que apresentaram sintomas de gravidade como episódios hemorrágicos e alterações neurológicas. Porém não foi é possível associar as implicações da coinfecção dos pacientes pelo DENV e CHIKV simultaneamente com as manifestações clínicas e sua gravidade, além do impacto na evolução para o óbito deste grupo de pacientes.

Neste estudo as alterações neurológicas se sobressaíram aos sintomas hemorrágicos. Relatos na literatura comprovam a relação entre infecção por esses arbovírus e o acometimento do sistema nervoso central e periférico. A síndrome de Guillain Barré (SGB) é a manifestação neurológica mais frequentemente associada a arboviroses, sendo uma condição neurológica de provável origem autoimune[16,17,18]. Nos dados coletados não foram identificados a descrição da SGB propriamente dita, também foi observado o registro de alterações neurológicas e episódios hemorrágicos sem a classificação do tipo ou localização destes sintomas, sinalizando uma fragilidade nos registros das informações de saúde nos prontuários e formulários de saúde por parte das equipes dos serviços de saúde. O registro adequado das informações de saúde é de extrema importância para compreensão da evolução do quadro clínico, bem como para qualificação da rede de assistência à saúde. O fortalecimento da vigilância de doenças neuroinvasivas associadas a infecção por arbovírus é uma importante ferramenta para uma melhor compreensão dos impactos das coinfecções em sintomas de gravidade nas arboviroses.

O acompanhamento da evolução do paciente bem como a boa compreensão de sinais de alerta para o agravamento do quadro clínico é essencial no manejo clínico destes pacientes. Com a observação do itinerário terapêutico permitiu verificar que, pacientes foram assistidos em três ou mais atendimentos em unidades de saúde, dado sugestivo que a classificação de risco para sintomas com gravidade normatizada pelo Ministério da Saúde, não vem sendo realizada ou não obtendo o resultado esperado, visto a baixa frequência de internamentos para investigação de possíveis sintomas de gravidade das doenças. A baixa frequência de atendimentos aos pacientes pela atenção primário fragiliza o conceito da Atenção Básica como a principal porta de entrada, centro articulador do acesso dos usuários ao Sistema Único de Saúde (SUS) e instância de coordenação do cuidado.

Embora as unidades de saúde de todos os níveis de atenção devam estar preparadas para acolher a demanda para atendimento dos casos suspeitos de arboviroses, as unidades de atenção primária à saúde responsável pelos cuidados de saúde primários, são de extrema relevância, já que constituem a entrada preferencial para o sistema único de saúde. A análise do itinerário terapêutico realizada neste estudo permitiu observar que nenhum óbito por coinfecção foi assistido pela atenção primária, mesmo com uma média de 15 dias de evolução da doença, além de que

mais de 30,0% dos pacientes foram assistidos com três ou mais atendimentos em unidades de saúde antes da ocorrência do óbito, sugerindo a dificuldade dos serviços de urgência e emergência na detecção de sinais de alerta para o agravamento do quadro clínico e consequentemente, na referência e contrarreferência destes pacientes dentro da rede de atenção à saúde. Figueiró (2011)[19], em um estudo realizado num estado da Região Nordeste do Brasil já relatava que os óbitos por dengue ocorreram, sobretudo, pela insuficiência na observação dos protocolos de manejo clínico da doença, pelo não seguimento dos procedimentos preconizados para os casos graves além da inadequação do diagnóstico da doença e na identificação tardia dos sinais de agravamento.

O diagnóstico das arboviroses representa um desafio para a saúde pública, na medida em que essas doenças apresentam quadro clínico semelhante, sendo ainda mais fragilizado pela possibilidade de ocorrência de infecção cruzada em testes sorológicos, haja vista a ampla variedade de arbovírus circulantes no país. Diagnosticar a coinfecção potencializa este desafio[4,5,8]. O desafio não está só no diagnóstico mais preciso, como também na rapidez da liberação dos resultados. São necessários investimentos para o desenvolvimento de testes sorológicos com resultados inequívocos, além de testes que sejam efetivos no diagnóstico das arboviroses e coinfecções de forma rápida que subsidiem a assistência principalmente aos pacientes com sinais de gravidade.

Diante das observações realizadas neste estudo é possível afirmar que investimentos para o fortalecimento da vigilância laboratorial e na rede de assistência à saúde são necessários para o enfrentamento das arboviroses no estado de Pernambuco. Intervenção na qualificação da classificação de risco nos processos de trabalho da rede de atenção à saúde também é uma medida de intervenção de extrema necessidade no estado, uma vez que esta classificação tem por objetivo evitar um óbito em decorrência do agravamento.

Fortalecimento da vigilância virológica, com investimento em pesquisas complementares para uma melhor compreensão da cocirculação de arbovírus e coinfecções, além da qualidade da assistência prestada e a organização da rede de serviços de saúde são condições essenciais para enfrentar epidemias, sobretudo, devido à ocorrência de casos graves com coinfecções por arbovírus. A estruturação das unidades de saúde e a capacitação dos profissionais para o cumprimento dos

protocolos e condutas do manejo clínico e diagnóstico diferencial são aspetos fundamentais para o estabelecimento de condutas compatíveis com um prognóstico clínico positivo, além de subsidiar informações epidemiológicas para o melhor conhecimento da sintomatologia, evolução e implicações de casos de com coinfecção de arboviroses e redução dos óbitos.

Referência

1. De Souza, L. J. (2016). Dengue, Zika e Chikungunya–Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Editora Rubio.
2. Donalisio, M. R., Freitas, A. R. R., & Zuben, A. P. B. V. (2017). Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. Revista de saude publica, 51.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico, Versão 01. Volume 51 | Nº 33 |13 de agosto de 2020;
4. Lima-Camara, T. N. (2016). Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. Revista de Saúde Pública, 50.
5. Abhishek, K. S., & Chakravarti, A. (2019). Simultaneous detection of IgM antibodies against dengue and chikungunya: Coinfection or cross-reactivity?. Journal of Family Medicine and Primary Care, 8(7), 2420.
6. Mercado-Reyes, M., Acosta-Reyes, J., Navarro-Lechuga, E., Corchuelo, S., Rico, A., Parra, E., ... & Viasus, D. (2019). Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. Epidemiology & Infection, 147.
7. Silva, M. M., Tauro, L. B., Kikuti, M., Anjos, R. O., Santos, V. C., Gonçalves, T. S., ... & Ribeiro, G. S. (2019). Concomitant transmission of dengue, chikungunya, and Zika viruses in Brazil: clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. Clinical Infectious Diseases, 69(8), 1353-1359.
8. Vogels, C. B., Rückert, C., Cavany, S. M., Perkins, T. A., Ebel, G. D., & Grubaugh, N. D. (2019). Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern?. PLoS biology, 17(1), e3000130;
9. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estado. Pernambuco. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe.html, 2021;
10. Campos, J. M., Oliveira, D. M. D., Freitas, E. J. D. A., & C Neto, A. (2018). Arboviroses de importância epidemiológica no Brasil;
11. Tauil, P. L. (2002). Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, 18, 867-871.
12. Simmons, C. P., Farrar, J. J., van Vinh Chau, N., & Wills, B. (2012). Dengue. New England Journal of Medicine, 366(15), 1423-1432;
13. Marques, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2-Tratamento. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. s438-s451, 2017;
14. Azevedo, R. D. S. D. S., Oliveira, C. S., & Vasconcelos, P. F. D. C. (2015). Risco do chikungunya para o Brasil. Revista de saúde pública, 49, 58.
15. Morrison, T. E. (2014). Reemergence of chikungunya virus. Journal of virology, 88(20), 11644-11647
16. Pereira, A. G. L., Escosteguy, C. C., Marques, M. R. V. E., & Bergamo, L. C. (2018). Vigilância das síndromes neurológicas notificadas no HFSE em um contexto de epidemia de Zika, chikungunya e dengue. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, 8(3), 261-267;
17. Malta, J. M. A. S., Vargas, A., Leite, P. L., Percio, J., Coelho, G. E., Ferraro, A. H. A., ... & Saad, E. (2017). Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações

neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 26, 09-18.

18. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, & Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico, Versão 01. Volume 51 | Nº 44 | 29 de outubro de 2020.
19. Figueiró, Ana Cláudia et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. Cadernos de Saúde Pública, v. 27, p. 2373-2385, 2011;

8. Considerações Finais

A cocirculação de arbovírus causadores de dengue, zika e chikungunya em grandes centros urbanos com precária infraestrutura, habitados por populações vulneráveis, associados a uma distribuição do *Aedes aegypti* nas 12 regiões de desenvolvimento do estado, criou um conjunto de precedentes que colocam o estado de Pernambuco sob risco de surtos de arboviroses. Diante da análise dos dados deste estudo, é possível afirmar que as equipes de saúde precisam fortalecer a compreensão sobre cada infecção viral em relação à especificidade dos sintomas clínicos e evolução das doenças, favorecendo o diagnóstico diferencial oportuno e o monitoramento dos sinais de alarme e dos casos graves.

A análise dos óbitos por arboviroses permite afirmar e sugerir a necessidade de investimentos na capacidade dos serviços para o diagnóstico diferencial dessas enfermidades, além da ampliação da capacidade de resposta dos laboratórios de referência do sistema único de saúde para o enfrentamento de surtos e epidemias. A qualidade da assistência prestada e a organização da rede de serviços de saúde são condições essenciais para enfrentamento de epidemias, sobretudo, devido à ocorrência de casos graves com coinfecções e óbitos, portanto, a estruturação das unidades de saúde e a educação permanentes para profissionais de saúde são aspetos fundamentais para o estabelecimento de condutas compatíveis com um prognóstico clínico positivo.

Além da estrutura dos serviços de assistência à saúde, também é recomendado o estabelecimento de estratégias visando o fortalecimento das vigilâncias em saúde, com equipes multiprofissionais, que subsidiem além das análises de situação de saúde nos territórios, também as ações de controle das enfermidades de forma efetiva.

Em relação ao controle vetorial são necessários investimentos em ferramentas de avaliação de risco de transmissão, de acordo com as características ambientais de cada região, além da compreensão dos aspectos da biologia do vetor correlacionados a transmissão das doenças e a educação permanente dos agentes de saúde para o cumprimento das diretrizes de prevenção e controle das arboviroses normatizadas.

Os resultados desse estudo possibilitaram uma melhor compreensão da ocorrência de óbitos em epidemias por arboviroses, como dengue, zika e

chikungunya, ressaltando a importância de pesquisas relacionadas à ocorrência de coinfecções onde circulam os três arbovírus: DENV, ZIKV e CHIKV, além de reforçar a importância de uma vigilância virológica mais estruturada e ativa no estado de Pernambuco em todas as regiões de saúde.

9. Anexos

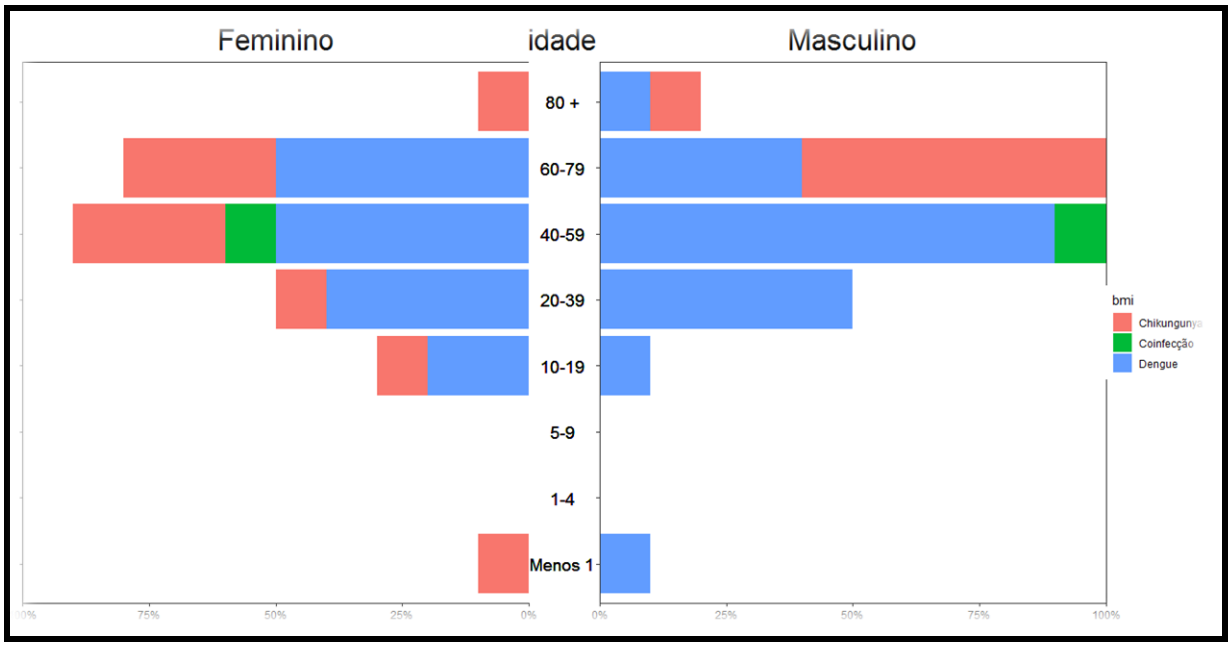
Anexo 01. Tabela de distribuição das frequências do coeficiente de incidência das arboviroses, por Região de desenvolvimento e período de ocorrência, Pernambuco 2015 a 2018.

REGIÃO METROPOLITANA					MATA NORTE				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	1.372,62	654,04	73,74	121,59	Dengue	1.418	1.031,47	33,13	55,03
Chik	64,12	515,57	25,42	16,73	Chik	35,42	979,1	11,04	13,52
Zika	0	0,17	0,1	0	Zika	0,38	0,19	0	0
arboviroses	1.437,99	1.169,78	99,26	138,55	Arboviroses	1.453,80	2.002,18	43,81	67,8
MATA SUL					**AGRESTE SETENTRIONAL**				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	488	460,6	38,42	163,82	Dengue	2.465,86	257,34	126,72	142,77
Chik	9,4	286,29	10,56	17,51	Chik	114,64	262,33	6,8	10,09
Zika	0	0,13	0	0	Zika	0,71	0	0	0,17
Arboviroses	497,4	747,02	48,97	181,33	Arboviroses	2.676,03	593,14	133,52	153,03
AGRESTE CENTRAL					**AGRESTE MERIDIONAL**				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	1.120,54	597,16	143,51	139,04	Dengue	949,86	544,69	401,1	48,88
Chik	193,33	74,3	20,7	4,13	Chik	75,4	138,16	22,13	7,88
Zika	0,12	0,27	0	0	Zika	0	0	0	0
Arboviroses	1.315,13	1.340,49	164,22	143,17	Arboviroses	1.025,26	682,85	423,23	56,76
SERTÃO DO MOXOTÓ					**SERTÃO DO PAJEÚ**				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	1.210,71	401,15	8,64	24,13	Dengue	1.365,25	554,96	26,92	184,66
Chik	117,77	145,48	2,59	4,31	Chik	81,98	710,71	5,45	4,83
Zika	0	0	0	0	Zika	1,22	0	0	0,3
Arboviroses	1.328,48	546,62	546,62	28,44	Arboviroses	1.448,45	1.265,67	32,37	189,79
SERTÃO DE ITAPARICA					**SERTÃO CENTRAL**				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	585,2	168,82	6,8	7,47	Dengue	362,42	258,33	6,61	143,9
Chik	229,23	791,26	2	3,39	Chik	5	103,44	7,71	10,98
Zika	2,08	2,08	0	0	Zika	0,56	0	0	0
Arboviroses	401,67	401,67	8,84	7,47	Arboviroses	367,97	361,78	14,32	154,88
SERTÃO DO ARARIPE					**SERTÃO DO SÃO FRANCISCO**				
CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018	CI/100 mil hab	2015	2016	2017	2018
Dengue	70,74	63,87	2,99	7,54	Dengue	376,36	94,06	8,85	33,54
Chik	2,76	329,39	1,5	0,3	Chik	3,31	61,21	3,42	2,41
Zika	0,31	0,3	0	0	Zika	0	0	0	0
Arboviroses	73,8	393,57	4,49	7,84	Arboviroses	379,67	155,27	12,28	35,95

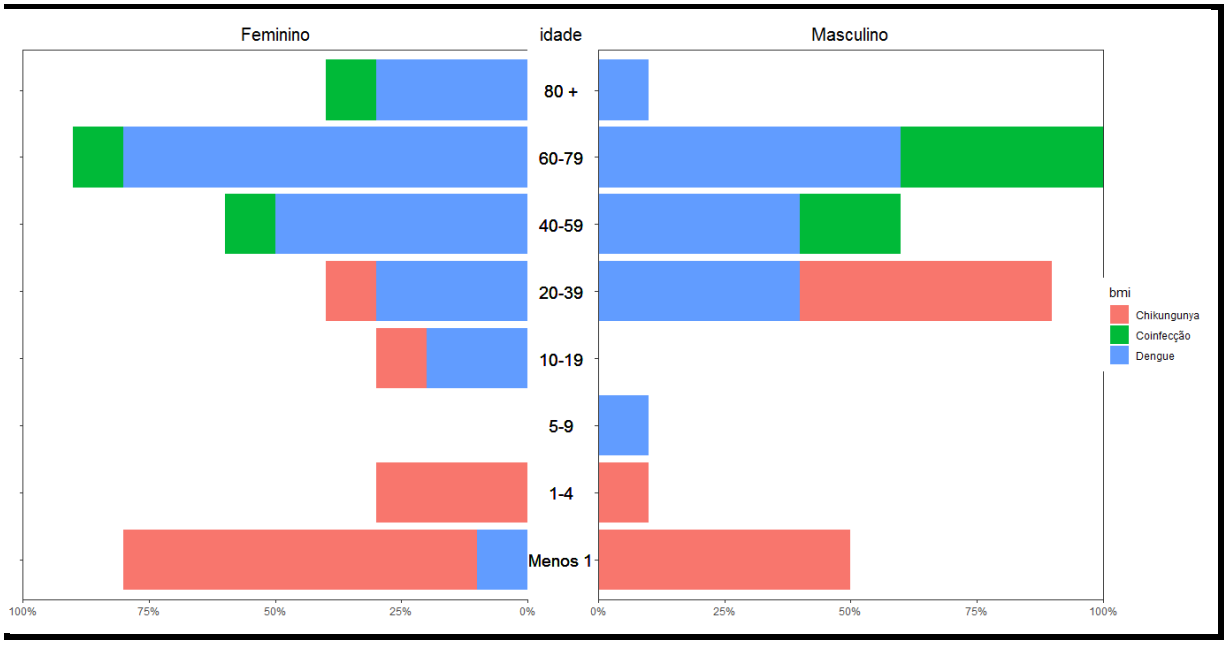
Anexo 02. Tabela de distribuição das frequências do coeficiente geral de mortalidade, letalidade das arboviroses, por Região de desenvolvimento, Pernambuco 2015 a 2018.

REGIÃO METROPOLITANA		**MATA NORTE**		**MATA SUL**	
IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018
N - %	145 - (64,5)	N - %	21 - (9,3)	N - %	10 - (4,5)
CGM	3,57/100 mil hab	CGM	3,96/100 mil hab	CGM	1,27/100 mil hab
LETALIDADE	0,13%	LETALIDADE	0,11%	LETALIDADE	0,09%
AGRESTE SETENTRIONAL		**AGRESTE CENTRAL**		**AGRESTE MERIDIONAL**	
IND/REGIÃO	**2015 a 2018**	**IND/REGIÃO**	**2015 a 2018**	**IND/REGIÃO**	**2015 a 2018**
N - %	12 - (5,3)	N - %	20 - (9,0)	N - %	7 - (3,1)
CGM	2,09/100 mil hab	CGM	1,76/100 mil hab	CGM	1,2/100 mil hab
LETALIDADE	0,06%	LETALIDADE	0,06%	LETALIDADE	0,03%
SERTÃO DO MOXOTÓ		**SERTÃO DO PAJEÚ**		**SERTÃO DE ITAPARICA**	
IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018
N - %	4 - (1,7)	N - %	3 - (1,3)	N - %	2 - (0,8)
CGM	1,72/100 mil hab	CGM	0,91/100 mil hab	CGM	1,36/100 mil hab
LETALIDADE	0,09%	LETALIDADE	0,03%	LETALIDADE	0,08%
SERTÃO CENTRAL		**SERTÃO DO ARARIPE**		**SERTÃO DO SÃO FRANCISCO**	
IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018	IND/REGIÃO	2015 a 2018
N - %	1 - (0,5)	N - %	0	N - %	0
CGM	0,55/100 mil hab	CGM	0	CGM	0
LETALIDADE	0,06%	LETALIDADE	0,00%	LETALIDADE	0,00%

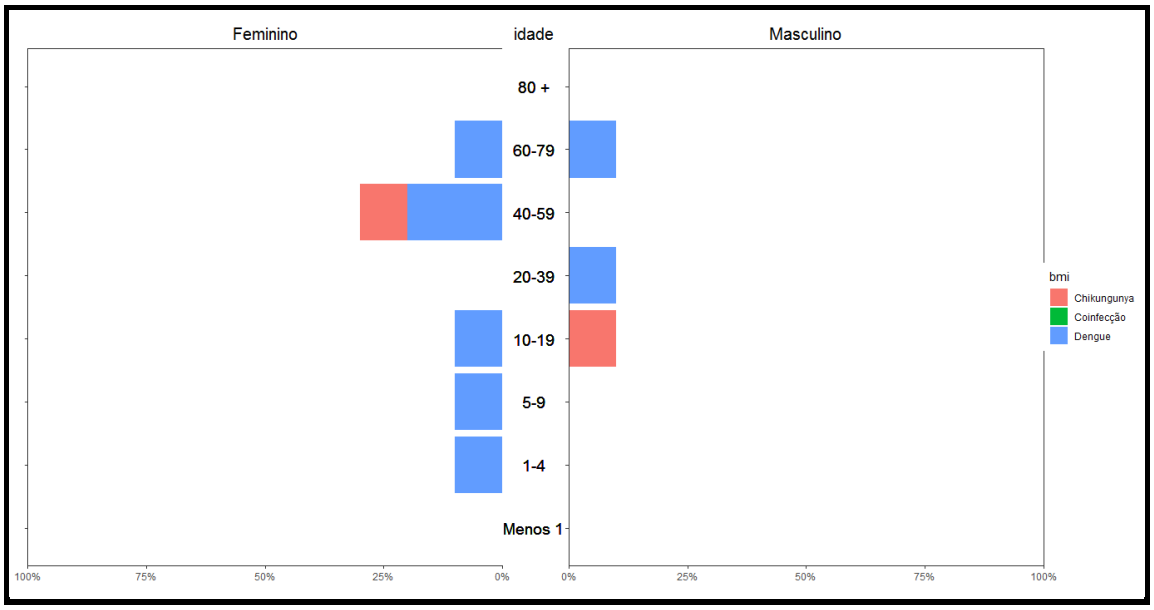
Anexo 03. Figura da Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2015.



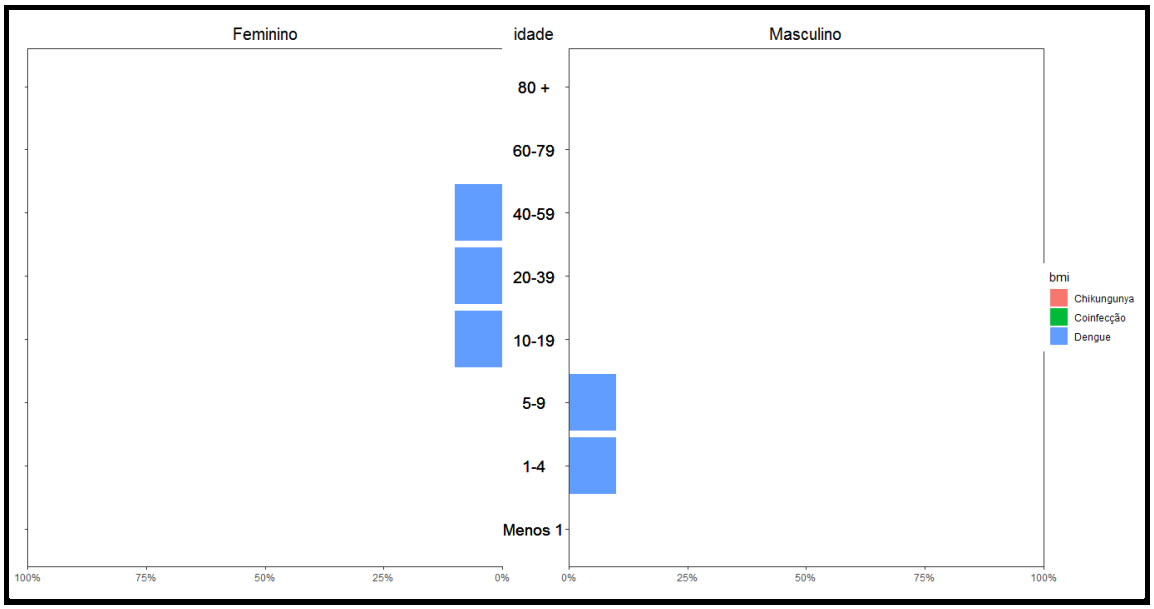
Anexo 04. Figura da Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2016.



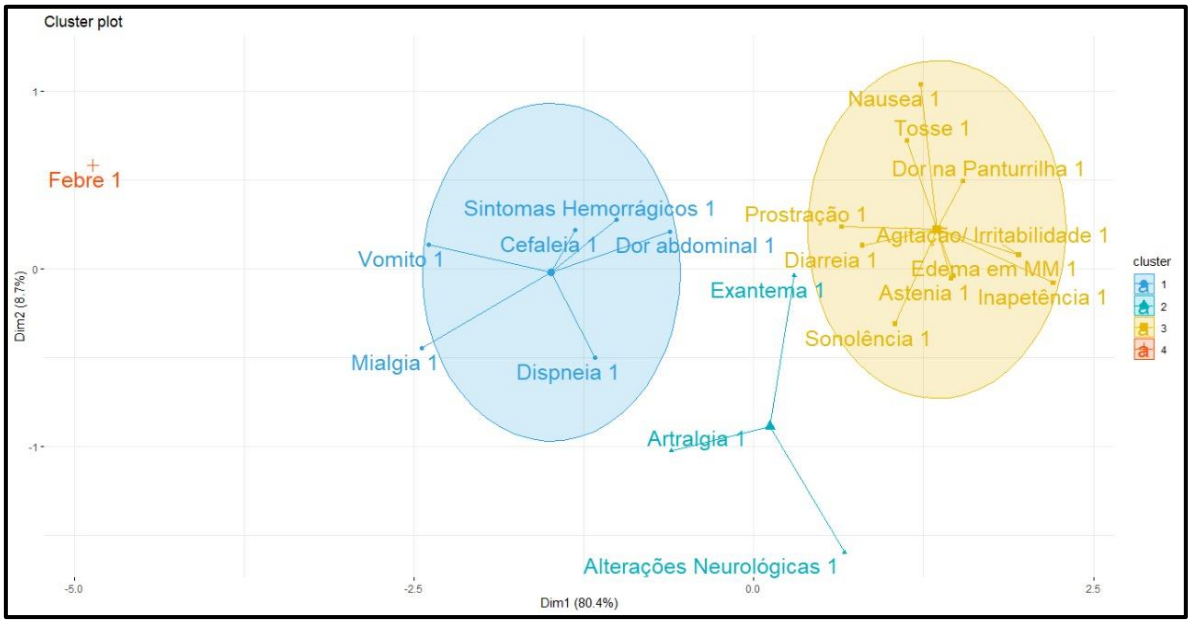
Anexo 05. Figura da Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2017.



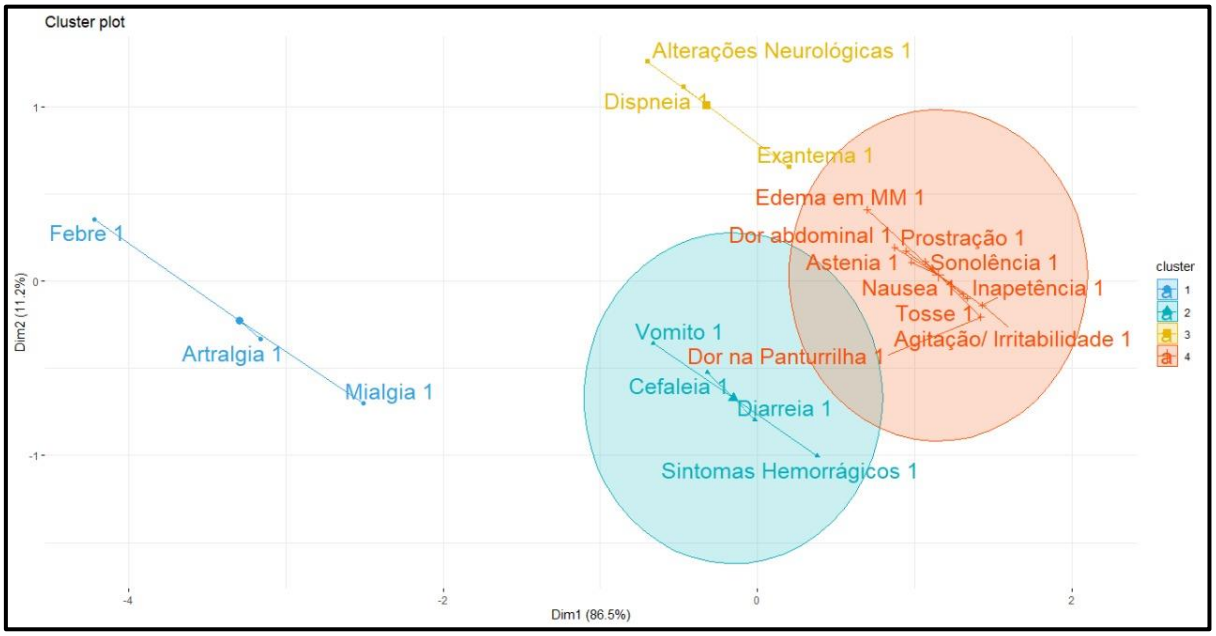
Anexo 06. Figura da Pirâmide etária da frequência dos óbitos confirmados segundo sexo e classificação final, Pernambuco 2018.



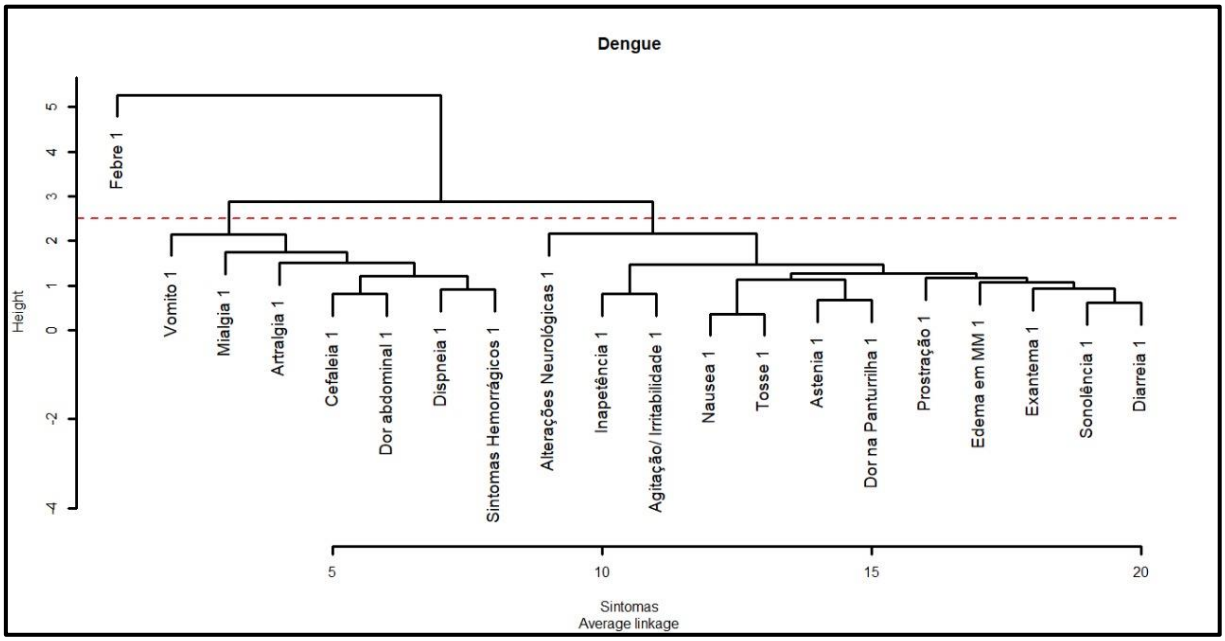
Anexo 07. Figura de Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo óbitos confirmados com por dengue, Pernambuco 2015 a 2018.



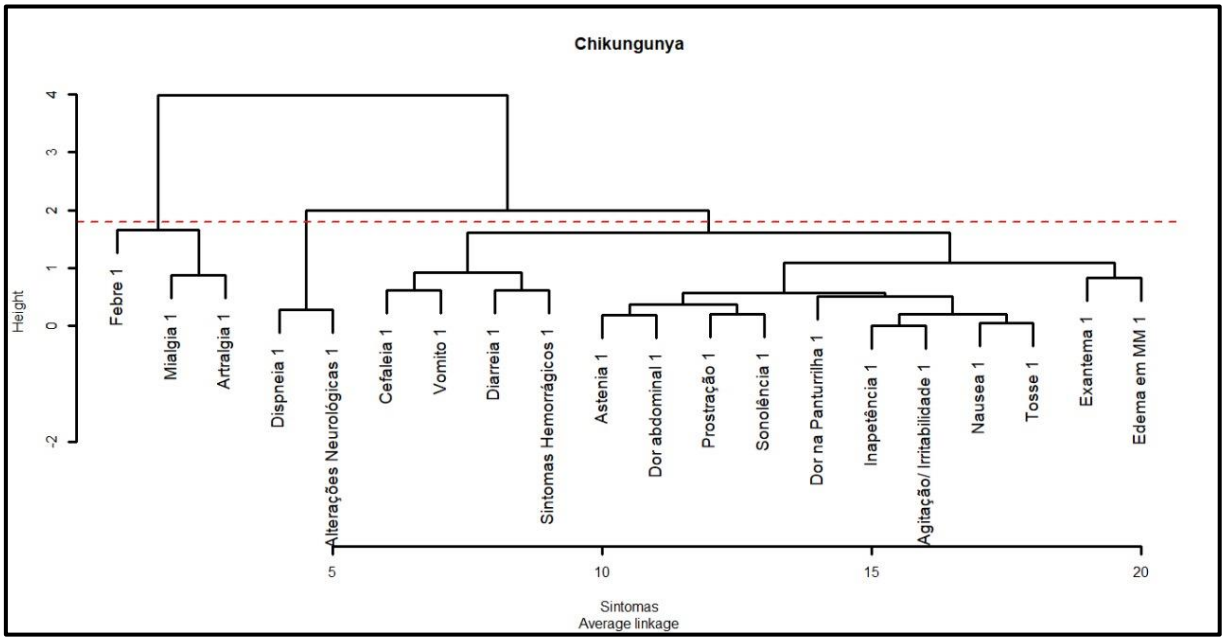
Anexo 08. Figura de Agrupamentos de similaridade de clusters, segundo óbitos confirmados para chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.



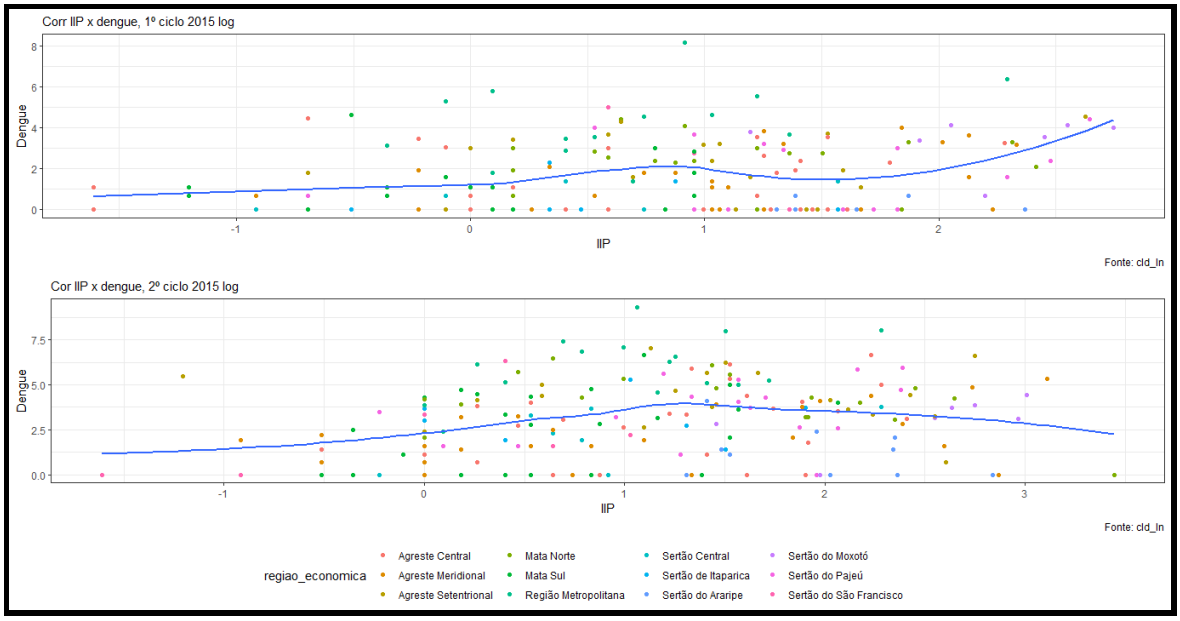
Anexo 09. Figura de dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo óbitos confirmados por dengue, Pernambuco 2015 a 2018.



Anexo 10. Figura de dendrograma de agrupamentos de similaridade, segundo óbitos confirmados por chikungunya, Pernambuco 2015 a 2018.



Anexo 11. Figura do teste de correlação entre o índice de Infestação Predial (IIP) do *Aedes aegypti* e a ocorrência de dengue, por regiões de desenvolvimento, Pernambuco, 2015.



Anexo 12. Questionário de investigação de óbitos por arboviroses – Domiciliar.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIRETORIA GERAL DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA DAS ARBOVIROSES

A - Investigação de óbitos suspeitos por arboviroses - dengue, chikungunya e zika
DOMICILIAR

Dados deIdentificação do ÓBITO

DI.01. Nome do caso:_____

DI.02. Data do óbito:___/___/_____**DI.03.** Idade:__[ ]D- dias, M-meses,A-anos

Dados deIdentificação do ENTREVISTADO

DI.04. Nome doentrevistado: _____

DI.05. Sexo: [ ] Masculino [ ] Feminino **DI.06.** Grau de parentesco com ocaso: _____

DI.07. Municípioderesidência:_____**DI.08.**UF:_____

DI.09. Endereço: _____

DI.10. Pontodereferência:_____**DI.11. Telefone**: ( )_____

Assistência àSaúde

AS.01. Quais foram os sinais e sintomas apresentados: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

Sinais e sintomas apresentados	Data	Data	Data	Data
[ ] FebreTemperatura máxima(°C):_____	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] HipotermiaTemperaturamínima(°C):_____	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Dorarticular 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	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Náuseas	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Vômitos	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ]Calafrios	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Petéquias	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ]Equimose	/ /	/ /	/ /	/ /

[ ] Epistaxe	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Hematoma	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Prostração	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Sonolência	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Irritabilidade	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Hipotensão postural [ ] Lipotimia	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Hepatomegalia [] Esplenomegalia	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Coriza	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Tosse	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Dispneia	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Dor de garganta [ ] Faringite	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Linfadenopatia	/ /	/ /	/ /	/ /
[ ] Paresia[ ] Paralisia	/ /	/ /	/ /	/ /

[ ] Outros,especificar:_____

AS.02.QUAL A DATA DE INÍCIODOS PRIMEIROS SINTOMAS:___/___/_____

AS.03. Fez uso de medicação sem prescrição médica por conta deste quadro clínico?

[ ] Sim [ ] Não Se sim, especificar: _____

Classe	Especificar	Data de início	Data do
[ ] Corticoides		/ /	/ /
[ ] AINES*		/ /	/ /
[ ] Analgésico		/ /	/ /
[ ] Antibióticos		/ /	/ /
[ ] Antivirais		/ /	/ /
[ ] Anticoagulantes		/ /	/ /
[ ] Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS.04. Procurou atendimento médico por conta deste quadro clínico? [ ] Sim [ ] Não

AS.05. Se sim, quantos serviços de saúde ele (a)procurou?[ ]

AS.06. Descreva como foi oatendimento:

Nº	Nome do 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 / /
4º				/ /		[ ] Alta / / [ ]Internação [ ] Transferência [ ] Óbito / /

AS.07. Durante estes atendimentos foi prescrito algum medicamento? [ ] Sim [ ] Não– Se sim, especificar:

Classe	Especificar o medicamento e dose	Data de início	Data do término
[ ] Corticoides		/ /	/ /
[ ] AINES*		/ /	/ /
[ ] Analgésico		/ /	/ /
[ ] Antibióticos		/ /	/ /
[ ] Antivirais		/ /	/ /
[ ] Anticoagulantes		/ /	/ /
[ ] Reidratação oral		/ /	/ /
[ ] Soroterapiavenosa		/ /	/ /
[ ] Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS.08. Fazia uso de medicamento de uso contínuo? [ ] Sim [ ] Não –Se sim, especificar qual(is):_____

AS.09. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais: [ ] Sim [ ] Não
Se sim,especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Gestante
[ ] Puérpera
[ ] Hipertensão Arterial Sistêmica
[ ] Diabetesmellitus
[ ] Doença renal crônica
[ ] Doença acidopéptica
[ ] Obesidade
[ ] Cardiopatia crônica
[ ] Asma
[ ] Epilepsia
[ ] Doença hematológica
[ ] Tabagismo
[ ] Etilismo
[ ] Hepatite crônica
[ ] Cirrose hepática
[ ] Doenças reumatológicas
[ ] Doença pulmonarobstrutivacrônica
[ ] Outras patologias,especificar: _____

Contactantes

C.01. Mais alguém que morava com o caso adoeceu no mesmo período? [ ] Sim [ ] Não
Se **sim**, especificar:**C.02.** Quantas pessoasadoeceram:.._____

C.03. Quais foram os sinais e sintomas que eles apresentaram:

[ ] Febre*Qts? ___
[ ] Cefaleia *Qts? ___
[ ] Mialgia *Qts? ___
[ ] Artralgia *Qts? ___
[ ] Artrite*Qts? ___
[ ] Edema de membros *Qts? ___
[ ]Tenossinovite *Qts? ____
[ ] Exantema *Qts? ____
[ ] Prurido *Qts? ____
[ ] Prostração *Qts? ___
[ ] Diarreia*Qts? ___
[ ] Vômitos*Qts? ___
[ ] Dor abdominal*Qts? ___
[ ] Sonolência*Qts? ___
[ ] Irritabilidade *Qts? __
[ ] Hipotensão postural ou lipotimia*Qts? _____
[ ] Sangramento de mucosa *Qts? ___
[ ] Coriza *Qts? ___
[ ] Tosse *Qts? ___
[ ] Insuficiência respiratória *Qts? ___
[ ] Conjuntivite*Qts? ___
[ ] Linfadenopatia *Qts? ___
[ ] Dor degarganta *Qts? _____
[ ] Outros,especificar:_____

Observações

_____
_____
_____

Investigação

IN.01. Data:__/_____/_____ **IN.02.**Investigador:_____

***Quantas pessoas apresentaram os sintomas**

Anexo 13. Questionário de investigação de óbitos por arboviroses – Unidade de Saúde

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIRETORIA GERAL DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA DAS ARBOVIROSES

B- Investigação de óbitos suspeitos por arboviroses - dengue, chikungunya e zika - UNIDADE DE SAÚDE

Dados de Identificação

DI.01. Nº SINAN:_____**DI.02.** Nº GAL: _____

DI.03. Nome do paciente:_____

DI.04. Data nascimento:___/___/____**DI.05.** Idade: _____[ ] D-dias, M-meses, A-anos **DI.06.** Sexo: [ ]Masc [ ] Fem

DI.07. Nome da mãe: _____

DI.08. Endereço: _____. **DI.09.** Bairro:_____

DI.10. Município de residência:_____**DI.11.** UF: _____

DI.12. Telefone para contato ( )_____**DI.13.** Ponto de referência:_____
_____

Dados de atendimento/Internação

IT.01. Nome do serviço de saúde: _____

IT.02. Município do serviço de saúde:_____

IT.03. Tipo de Atendimento: [ ] Ambulatorial [ ] Internação **IT.04.** Data de dmissão:___/ /___Hora:_____

IT.05. Hipótese diagnóstica: [ ]dengue [ ]chikungunya [ ]zika [ ]Outros:_____
_____

História Prévia

HP.01. Houve atendimento prévio em serviço de saúde? ( ) sim ( ) não ( ) não registrado

HP.02. Se **sim,** especificar o nome da unidade e Município /UF: _____

Dados Clínicos

DC.01. Data de início dos sintomas:____/_____/ _____**DC.02:** Primeiro sintoma_____.

DC.03. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais 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
[ ] DPOC
[ ] Outras patologias, especificar:
_____
_____
_____

DC.04. Apresentou Quadro/Manifestações Neurológicas durante o atendimento, especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Meningoencefalite Data: ___/___/___
[ ] Encefalite Data: ___/___/___
[ ] Convulsões Data: ___/___/___
[ ] Paresia Data: ___/___/___
[ ] Paralisia Data: ___/___/___
[ ] Neuropatia Data: ___/___/___
[ ] Síndrome de Guillain-Barré Data: __/__/__
[ ] Síndrome cerebelar Data: __/__/___
[ ] Encefalomielite aguda disseminada Data: __/__/___
[ ] Agitação Data: ___/___/___
[ ] Alteração/rebaixamento consciência Data: ___/___/___
[ ] Coma Data: ___/___/___
[ ] Sinais meníngeos Data: __/__/___
[ ] Outras, especificar:_____

DC.05. Apresentou Manifestações Oculares durante o atendimento , especificar:
1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

[ ] Neurite óptica Data: ___/___/___
[ ] Iridiociclite Data: ___/___/___
[ ] Episclerite Data: ___/___/___
[ ] Retinite Data: ___/___/___
[ ] Uveíte Data: ___/___/___
[ ] Outras, especificar: _____

DC.06. Apresentou Manifestações Dermatológicas durante o atendimento, especificar:
1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

[ ] Hiperpigmentação fotossensível Data: ___/___/___
[ ] Dermatose vesículo-bolhosa Data: ___/___/___
[ ] Úlcera aftosa intertriginosa Data: ___/___/___
[ ] Isquemia cutânea Data: ___/___/___
[ ] Outras, especificar: _____

DC.07. Apresentou Quadro Renal, durante o atendimento, especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Nefrite Data: ___/___/___
[ ] Insuficiência Renal Aguda Data: ___/___/__
[ ] Redução do debito urinário Data: ___/__/___
[ ] Alteração da cor da urina Data: ___/___/__
[ ] Outras, especificar: _____
_____

DC.08. Apresentou Quadro Hemorrágico, durante o atendimento, especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Hematemese Data: ___/___/___
[ ] Melena Data: ___/___/___
[ ] Metrorragia volumosa Data: __/__/__
[ ] Sangramento do SNC Data: __/__/___
[ ] Sangramentos cutâneos Data: __/__/_
[ ] Sangramentos de mucosa oral Data: ___/__/___
[ ] Sangramento digestivo alto Data: __/__/___
[ ] Sangramento digestivo baixo Data: __/__/__
[ ] Sangramento cavitário abdominal, torácico) Data: ___/___/___
[ ] Outros, especificar:_____

DC.09. Evoluiu para choque, **durante o atendimento**, especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Taquicardia Data: ___/___/___
[ ] Pulso débil ou inidentificável Data: ___/___/___
[ ] PA convergente (≤ 20 mmHg) Data: ___/___/___
[ ] Extremidades frias Data: ___/___/___
[ ] Tempo de enchimento capilar ≥ 3" Data: ___/___/___
[ ] Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg)
[ ] Outros, especificar:_____

DC.10. Presença de outras complicações, **durante o atendimento,** especificar: **1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado**

[ ] Miocardite
[ ] Discrasias hemorrágicas
[ ] Pneumonia
[ ] Insuficiência respiratória
[ ] Taquidispneia
[ ] Hepatite aguda
[ ] Icterícia
[ ] Pancreatite aguda
[ ] Hipoadrenalismo
[ ] Edema agudo pulmonar
[ ] Infecção associada à assistência à saúde
[ ] Outras, especificar: _____

Exames Laboratoriais Específicos

LE.01. Realizou algum exame etiológico: [ ] Sim [ ] Não - Se **sim**, especificar:

Agente[1]	Amostra[1]	Data coleta	Metodologia			Outra técnica*
			Sorologia[2]		Biologia Molecular[3]	
			IgM	IHQ	PCR	
[ ] Zika vírus	[ ] Soro	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Líquor	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Urina	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Vísceras	/ /		[ ]	[ ]	
[ ] Dengue	[ ] Soro	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Líquor	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Vísceras	/ /		[ ]	[ ]	
[ ] Chikungunya	[ ] Soro	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Líquor	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Vísceras	/ /		[ ]	[ ]	
[ ] Outro agente, especificar:	[ ] Soro	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Líquor	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Urina	/ /	[ ]		[ ]	
	[ ] Vísceras	/ /		[ ]	[ ]	

[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

Exames Laboratoriais Inespecíficos

LI.01. Realizou punção liquórica: [ ] Não [ ] Sim .

Se sim, especificar: Data:_____/_____/_____

LI.01.1. Aspecto: [ ] Límpido [ ] Turvo [ ] Hemorrágico

LI.01.2. Análise bioquímica do líquor:

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

LI.02. Realizou algum exame de imagem: [ ] Sim [ ] Não - Se sim, especificar:

Exa	Data	Resultado	Se alterado, resumo do laudo
[ ] Radiografia	___/____/_____	[ ] Normal [ ] Alterado	
[ ] Ultrassonografia	___/____/____	[ ] Normal [ ] Alterado	
[ ] Tomografia	___/____/____	[ ] Normal [ ] Alterado	
[ ] Ressonância	___/____/____	[ ] Normal [ ] Alterado	
[ ] Outros	___/____/____	[ ] Normal [ ] Alterado	

LI.03. Houve isolamento de algum agente infecioso por cultura: [ ] Sim [ ] Não - Se sim, especificar:

Material	Data coleta	Agente
	/ /	
	/ /	
	/ /	

LI.04. Há alíquota guardada em algum laboratório: [ ] Sim [ ] Não - Se sim, especificar onde:

_____

Manifestações clínicas e resultados laboratoriais – Período de internamento

MC.01- **Data ____/____/____**

Manifestações clínicas								
( ) Febre____ °C	( ) Vômitos	( ) Exantema	( ) Cefaleia	( ) Dor abdominal	( ) Edema em MM	( ) Paralisia	( )Sangramentos (Hemorragia)	
( ) Hipotermia	( ) Artralgia	Tipo: ( )Pruriginoso ( ) Macular ( ) Maculo-papular	( ) Dor retroorbitária	Intensidade ( ) Leve ( ) Moderada	Localização.: ( ) Articular ( ) Periarticular ( ) Disseminado	( ) Paresia	( ) Mucosa ( ) Melena ( ) Hematêmese ( ) Metrorragia volumosa	
( ) Cefaléia	Extensão: ( ) Oligoartralgia		( ) Conjuntivite seca			( ) Tosse		
( ) Mialgia	( ) Poliartralgia	( ) Hematoma	( ) Hipotensão Postural	( ) Irritabilidade	( ) Linfadenopatia	Pressão arterial _____ mmHg	Outros:	
( ) Diarréia	Intensidade ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Intensa	( ) Prurido	( ) Calafrio	( ) Tenossinovite	( ) Dispnéia	Freq.respiratória _____ipm	_____ _____ _____ _____	
( ) Prostração		( ) Equimose	( ) Dor de garganta	( ) Hepatomegalia	( ) Epistaxe	Freq. cardíaca _____bpm		
( ) Petéquias	( )Artrite	( ) Nausea	( ) Coriza	( ) Esplenomegalia	( ) Sonolência			

Exames laboratoriais inespecíficos - 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				CPK				

Tratamento (Volume/ ml)	Local*	Hora	RO*	SF*	SG*	SGF*	EP*	Plasma	Concent. de hemacias	Plaquetas	Albumina	Outras Terapias

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

Evolução Clínica

EC.01.

Data	Hora	Conduta/Prescrição	Descrição/ Hipótese diagnóstica:

Evolução Clínica

EC.02 - [ ] Transferência Data: ____/____/____ Para : _____
[ ] Alta Data: _____/_____/_____
[ ] Óbito Data: _____/_____/_____

EC.03. Se óbito, preencha conforme a declaração de óbito (DO):

A) _____

B) _____

C) _____

I) _____

II) _____

EC.04. O corpo foi encaminhado para necropsia: [ ] Sim [ ] Não

Observações

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Investigação

IN.01. Data:___/_____/_____ **IN.02.** Investigador: _____

Anexo 14. Declaração de Anuência da Secretaria Estadual de Saúde – SES-PE

Pernambuco

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
SECRETARIA EXECUTIVA DE GESTÃO DO TRABALHO E EDUCAÇÃO NA SAÚDE
DIRETORIA GERAL DE EDUCAÇÃO NA SAÚDE
GERÊNCIA DE DESENVOLVIMENTO PROFISSIONAL

Recife, 23 de julho de 2018

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente da realização da pesquisa: **Aspectos Epidemiológicos dos Óbitos Suspeitos por Arbovírus Urbanos – Dengue, Zika e Chikungunya, no estado de Pernambuco, Brasil,** da pesquisadora: **Maria Claudia Ribeiro Agra,** aluna da Universidade Federal Rural de Pernambuco, nas dependências da Gerência de Vigilância dos Arboviroses da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde - Secretaria Estadual de Saúde/PE, e afirmo que o desenvolvimento deste projeto está condicionado à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Sendo assim autorizo sua execução, desde que a mesma cumpra com os requisitos da Res. CNS 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins de pesquisa.

Claudia Lins
Gerente de Desenvolvimento Profissional

Secretaria de Saúde de Pernambuco
Maria Claudia F. Souza Lins
Gerente de Desenvolvimento Profissional
Matrícula nº 228 937-7

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519 – Bongí – Recife – PE
CEP: 50.751-530 - Fone: 3184-0031/ 3184-0032/ 3184-0033

Digitalizada com CamScanner

Anexo 15. Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - PROPEGI - UPE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS ÓBITOS SUSPEITOS POR ARBOVÍRUS URBANOS - DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA, NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

Pesquisador: MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 08313619.5.0000.5207

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.611.976

Apresentação do Projeto:

Este projeto será executado como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, pela doutoranda Maria Claudia Ribeiro Agra, orientada pela Professora Dra. Rita de Cássia Carvalho Maia, vinculado ao Departamento de Medicina Veterinária, da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo tem o objetivo de analisar os fatores associados a ocorrência dos óbitos suspeitos por arbovírus urbanos - dengue, zika e chikungunya, no estado de Pernambuco durante o período epidêmico e pós-epidêmico – 2015 a 2018.

Objetivo Secundário:

a) Avaliar a prevalência dos óbitos suspeitos por dengue, zika e chikungunya durante o período de estudo;b) Caracterizar o itinerário terapêutico realizados pelos pacientes antes da ocorrência do óbito; c) Descrever os fatores de risco associados aos óbitos suspeitos por dengue, zika e chikungunya; d) Avaliar o monitoramento entomológico dos municípios com ocorrência de óbitos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Quebra do sigilo dos dados; divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação; risco a segurança dos prontuários de investigação. Benefícios: Exclusivamente

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.100-010
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3183-3775 **Fax:** (81)3183-3775 **E-mail:** comite.etica@upe.br

para a sociedade por estar produzindo conhecimentos científicos para o controle das arboviroses e para os fatores associados para ocorrência dos óbitos por dengue, zika e chikungunya.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram uniformizadas as informações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentadas na primeira versão e atualizada a folha de rosto.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Uniformizar e os riscos e benefícios no projeto e no PB.

R - Atendido

2. Atualizar folha de rosto.

R - Atendido

Considerações Finais a critério do CEP:

O pleno acompanha o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1120104.pdf	04/09/2019 09:36:00		Aceito
Outros	Carta_Resposta_setembro19.pdf	04/09/2019 09:24:58	MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOdoutorado_Modificado_setembro19.pdf	04/09/2019 09:23:14	MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_atualizada_Ago2019.pdf	08/08/2019 09:03:41	MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA	Aceito
Outros	Termo_Compromisso_Julho19.pdf	21/07/2019 15:29:26	MARIA CLAUDIA RIBEIRO AGRA	Aceito
Outros	Lattes_Claudia.pdf	24/01/2019 12:28:04	Rita de Cássia Carvalho Maia	Aceito
Outros	CVRita.pdf	24/01/2019 12:27:36	Rita de Cássia Carvalho Maia	Aceito

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - PROPEGI - UPE

Continuação do Parecer: 3.611.976

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_COMPROMISSO_Modificado.pdf	24/01/2019 12:16:19	Rita de Cássia Carvalho Maia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Modificado.pdf	24/01/2019 12:15:43	Rita de Cássia Carvalho Maia	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 01 de Outubro de 2019

Assinado por:
Jael Maria de Aquino
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.100-010
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3183-3775 **Fax:** (81)3183-3775 **E-mail:** comite.etica@upe.br