

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

DENGUE E CHIKUNGUNYA NA COLÔMBIA E EM MINAS GERAIS, BRASIL:
ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA, NOS ANOS DE 2010 a 2016.

FARLEY LILIANA ROMERO VEGA

BELO HORIZONTE-MG

2019

FARLEY LILIANA ROMERO VEGA

**DENGUE E CHIKUNGUNYA NA COLÔMBIA E EM MINAS GERAIS, BRASIL:
ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA, NOS ANOS DE 2010 a 2016.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em ciências da saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, para a obtenção do título de Doutor em Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Dra. Mariângela Carneiro.

Coorientadores: Dra. Juliana Maria Trindade Bezerra e Dr. Frederico Figueiredo Amâncio

BELO HORIZONTE-MG

2019

V422d Vega, Farley Liliana Romero.
Dengue e chikungunya na Colômbia e em Minas Gerais, Brasil
[manuscrito]: análise clínica e epidemiológica, nos anos de 2010 a 2016. /
Farley Liliana Romero Vega. - - Belo Horizonte: 2019.
202f.: il.
Orientadora: Mariângela Carneiro.
Coorientadores: Juliana Maria Trindade Bezerra; Frederico Figueiredo
Amâncio.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Dengue. 2. Febre de Chikungunya. 3. Técnicas de Laboratório
Clínico. 4. Análise Espacial. 5. Epidemiologia. I. Carneiro, Mariângela. II.
Bezerra, Juliana Maria Trindade. III. Amâncio, Frederico Figueiredo. IV.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 528

Bibliotecário responsável: Fabiene Letícia Alves Furtado CRB-6/2745

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitor de pós-graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-reitor de pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do centro de pós-graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do centro de pós-graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Membros do colegiado:

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente



FOLHA DE APROVAÇÃO

DENGUE E CHIKUNGUNYA NA COLÔMBIA E EM MINAS GERAIS, BRASIL:
ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA, NOS ANOS DE 2010 a 2016.

FARLEY LILIANA ROMERO VEGA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 02 de abril de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Mariângela Carneiro
Prof. Mariângela Carneiro - Orientador
UFMG

Juliana Maria Trindade Bezerra
Prof. Juliana Maria Trindade Bezerra - Coorientador
UFMG

Marise Oliveira Fonseca
Prof. Marise Oliveira Fonseca
UFMG

Maria Helena Franco Morais
Prof. Maria Helena Franco Morais
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

Andréa Sobral de Almeida
Prof. Andréa Sobral de Almeida
Fundação Oswaldo Cruz

Fredi Alexander Díaz Quijano
Prof. Fredi Alexander Díaz Quijano
Universidade de São Paulo

Belo Horizonte, 2 de abril de 2019.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA
FARLEY LILIANA ROMERO VEGA

Realizou-se, no dia 02 de abril de 2019, às 09:00 horas, sala 029 - Andar Térreo - Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *DENGUE E CHIKUNGUNYA NA COLÔMBIA E EM MINAS GERAIS, BRASIL: ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA, NOS ANOS DE 2010 a 2016.*, apresentada por FARLEY LILIANA ROMERO VEGA, número de registro 2016669203, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Mariangela Carneiro - Orientador (UFMG), Profa. Juliana Maria Trindade Bezerra - Coorientadora (UFMG), Profa. Marise Oliveira Fonseca (UFMG), Profa. Maria Helena Franco Morais (Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte), Profa. Andréa Sobral de Almeida (Fundação Oswaldo Cruz), Profa. Fredi Alexander Díaz Quijano (Universidade de São Paulo).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 02 de abril de 2019.

Mariangela Carneiro
Profa. Mariangela Carneiro (Doutora)

Juliana Maria Trindade Bezerra
Profa. Juliana Maria Trindade Bezerra (Doutora)

Marise Oliveira Fonseca
Profa. Marise Oliveira Fonseca (Doutora)

Maria Helena Franco Morais
Profa. Maria Helena Franco Morais (Doutora)

Andréa Sobral de Almeida
Profa. Andréa Sobral de Almeida (Doutora)

Fredi Alexander Díaz Quijano
Prof. Fredi Alexander Díaz Quijano (Doutor)

Dedico

Ao meu marido, Nelson Humberto e a minha filha Mariana, motor de minha luta e inspiração.

Ofereço

Aos meus pais Luis Anibal (*In memoriam*), que do céu é meu fio condutor e nunca deixa de olhar por mim, e a minha mãe Luz Nida, que sempre acreditou neste sonho.

*“Na vida, tudo acontece de acordo com o nosso relógio,
mas tudo acontece no seu próprio tempo”*

Liliana Romero Veja

AGRADECIMENTOS

Suporte financeiro e institucional

Programa de aliança para Educação e à Capacitação-PAEC OEA/GCUB, no âmbito do Acordo de Cooperação entre a Organização dos Estados Americanos (OEA) e o Grupo Coimbra de Universidade Brasileira (GCUB).

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) / Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical / Faculdade de Medicina / Universidade Federal de Minas Gerais - Bolsista de Doutorado.

Acordo de transferência de informação entre Universidade Federal de Minas Gerais e Instituto Nacional de Saúde da Colômbia.

Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais, Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde - Programa Estadual de Controle de Doenças Transmitidas pelo *Aedes*.

Secretaria Municipal de Saúde de Santa Luzia, Estado de Minas Gerais.

AGRADECIMENTOS

O presente estudo é resultado de um trabalho que só foi possível de se realizar graças ao apoio das agências de fomento e as instituições já citadas. Agradeço a todos que participaram deste processo direta ou indiretamente, deixando nele sua contribuição.

Agradeço a minha orientadora, Dra. Mariângela Carneiro, pela aceitação ao me guiar neste desafio. Com você adquiri conhecimentos em epidemiologia, e como fazer possível a consolidação de projetos de vida, mesmo em momentos pouco favoráveis. Obrigada por seu compromisso e por compartilhar sua experiência. Com certeza você deixa um aporte em minha existência para ser melhor pessoa e profissional.

A minha co-orientadora, Dra. Juliana Maria Trindade Bezerra, a quem distingi como professora e com o passar dos dias com seu carinho e exigência, foi se transformando em uma irmã. Com você aprendi que ter paciência e saber esperar são ensinamentos da vida, e que afinal tudo acontece no momento certo. Obrigada pela valiosa colaboração, pela revisão cuidadosa e delicada da minha tese ao fazer sugestões, para que este estudo se concretizasse.

Ao meu co-orientador Dr. Frederico Figueiredo Amâncio, pelo apoio e orientação e pelo suporte técnico e acadêmico para direcionar a análise clínica desenvolvida na fase inicial da minha pesquisa.

Ao professor Dr. David Soeiro Barbosa, pela disponibilidade em me ajudar, mesmo em altas horas da madrugada, muito me ensinando sobre análise temporal, espacial e georeferenciação. Obrigada por sua dedicação e contribuição.

Ao Colegiado do Programa da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, e aos professores que fazem parte dele, pelo suporte durante minha formação e em especial, ao Dr. Eduardo Antônio Ferraz, Dr. Dirceu Greco e Dra. Julia Fonseca de Moraes, pelo apoio pessoal e profissional, por muitas vezes terem sido grandes incentivadores diante das dificuldades que encontrei pelo caminho.

Aos membros da banca de qualificação e defesa, pelo aceite do convite em avaliar o presente estudo e pelas valiosas contribuições para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Às pessoas que fazem parte das secretarias de Saúde do Estado de Minas Gerais e Municipal de Santa Luzia, pelo compromisso no desenvolvimento do trabalho de campo de seguimento clínico. Com vocês aprendi que por trás de cada dado clínico, temos pessoas aguardando uma resposta e que devemos ter respeito e compromisso com elas.

A todos os meus colegas latinos que fazem parte do Acordo de Cooperação da Organização dos Estados Americanos (OEA) com a UFMG, em especial ao Angel Alessio Rojas, Yuppiel Martinez, Karen Franco e Carla Uriarte, pelo companheirismo, apoio e entendimento incondicional nos momentos de dificuldade e alegria.

À Viviana Montoya com quem dividi moradia. Obrigada pela amizade, pelas risadas e momentos de descontração nos meses de convívio. Aprendi com seu exemplo que vale a pena lutar pelos sonhos.

À Nancy Ojeda (Niña Nancy) e Samanta de Avila (Samy), pessoas maravilhosas que deixaram momentos únicos e inesquecíveis que vão ficar para sempre no meu coração.

A minha madrinha de intercâmbio Caroline Mendes e a minha família brasileira “Mendes Viera de Mattos”, formada por pessoas maravilhosas que desde minha chegada ao Brasil, abriram as portas de seu coração e sua casa para me permitir fazer parte de suas atividades, cozinha, costumes, risadas, lágrimas, conversas... vocês muito contribuíram para minha rápida adaptação e desenvolvimento.

À Angela (Angi) e à Ximena (Xime), pelas palavras de incentivo, amizade verdadeira e momentos valiosos que compartilhamos. Vocês são meu exemplo de força e superação.

À Lilian Colem que com o passar dos dias foi se convertendo naquela pessoa maravilhosa que estava me esperando desde sempre, minha amiga de escalada e com quem meu caminho se fortaleceu. Agradeço também aos seus familiares pelo acolhimento, confiança e disposição desinteressada. Muito obrigada!

A minha dupla favorita de sertanejo Renato e Luciano, que com seu exemplo de humildade e persistência me ensinaram a acreditar num sonho.

À Aline Bessa, à Livia, sua filha, e seus familiares, pelos momentos compartilhados felizes e de dificuldade, pela disposição desinteressada que fizeram desta convivência valer muito a pena em cada instante compartilhado. Vocês são com certeza pessoas valiosas.

À Rafaela Guimarães (Rafa), e a sua família que sempre com um sorriso no rosto, sem se importarem com as situações, ofereceram-me atenção e carinho.

À Lena Trujillo e a sua família maravilhosa, pessoas que apesar da distância, estiveram sempre na torcida, aumentando a dose de convicção nos momentos de fraqueza e dificuldade.

Ao Colégio São Miguel Arcanjo, seus diretivos professores, pais de família e estudantes pelo acolhimento, atenção e receptividade fazendo com suas letras, livros, práticas e esportes a segunda moradia da minha filha.

Ao meu esposo Nelson Humberto, meu ingrediente perfeito de cumplicidade, lealdade e parceria, aquele que cuida de mim e de nossa família com profunda delicadeza em cada instante, ficando disposto a encarar as situações boas e não tão boas na caminhada da minha formação no doutorado. Meu suporte incondicional sem dúvida alguma.

A minha filha Marianita, que mergulhou de mãos dadas comigo, sendo fonte de inspiração diária, totalmente conectada com este processo, sempre disposta a modificar seu estilo de vida, assumindo com responsabilidade novos compromissos e me acompanhando em cada noite longa e exaustiva de estudos. Você me escutou, entendeu e até me deu um conselho quando sentia vontade de desfalecer. Obrigada pelo compromisso, esforço e dedicação para levar até o final este objetivo, filha.

Aos meus pais Luis Anibal (*In memoriam*) e Luz Nida, que me colocaram nesta jornada, por serem sempre coautores dos meus sonhos, pelo apoio incondicional e disposição, acreditando em mim e nas minhas "loucuras". Lembrem-se que com a dose de amor, educação e exemplo, vocês me ensinaram a abrir as portas para chegar tão longe, onde só o céu é o nosso limite.

Ao meu irmão Luis Chayari e sua namorada Luisa por ser suporte naqueles momentos em que mais precisei, enfrentando os desafios e adversidade de nossa família, para me permitir culminar neste processo.

Enfim agradeço a todas as gotas de água que molharam meu jardim, neste período do doutorado, alimentando o terreno para que desse certo até o final, porque acima de tudo e de todos está Deus que com sua bondade infinita me deu o dom da vida, sendo minha força e se manifestando por meio de pessoas maravilhosas que dão o verdadeiro valor a esta pesquisa.

¡Por fin, mamita!

*A partir de hoy esta decomisado el
computador, ¿entendido?... hummmmmm*

(Marianita)

Finalmente, mamãe!

*A partir de hoje este computador fica preso,
entendeu? ... hummmmmm*

(Marianita)

RESUMO

Introdução: Dengue e chikungunya são arboviroses transmitidas por mosquitos fêmeas do gênero *Aedes*. Estas arboviroses têm se tornado um desafio para as autoridades de saúde pública, devido à rápida propagação que apresentam, à elevada carga de doença que geram, às altas taxas de morbidade, e às complicações clínicas e a letalidade que ocasionam. O objetivo deste trabalho foi analisar as características clínicas e epidemiológicas de dengue e chikungunya na Colômbia e no Estado de Minas Gerais (Brasil) nos anos de 2010 a 2016. **Métodos:** Foram realizados estudos epidemiológicos ecológico, de coorte histórica e de série de casos longitudinal para as doenças dengue e chikungunya: (1) Estudo ecológico: analisou-se as séries temporais correlacionadas com a distribuição e propagação espacial destas arboviroses; (2) Estudo de coorte histórica: avaliou-se os fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao óbito por dengue grave. Foram utilizados como fonte secundária de dados o Sistema de Vigilância Epidemiológica (SIVIGILA) da Colômbia e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Brasil, com dados referentes ao Estado de Minas Gerais; e (3) Estudo de série de casos longitudinal: avaliou as características de pacientes com doença febril aguda e suspeita de infecção por arbovírus procedentes do município de Santa Luzia (Minas Gerais, Brasil) da semana epidemiológica (SE) 44 de 2015 até a SE 52 de 2016. **Resultados:** Na Colômbia, foram confirmados 673.679 casos de dengue, dos quais 18.384 (2,7%) referiram-se à dengue grave, sendo que 1.500 casos (8,2%) evoluíram para óbito. Quanto à dinâmica temporal e expansão geográfica pela associação positiva de correlação espacial, foram detectados 34 municípios com maior impacto de mortalidade. Dentre as manifestações clínicas com maior associação para evolução ao óbito foram detectadas: aumento da permeabilidade vascular, choque, lesão hepática, miocardite e alteração do sistema nervoso central (SNC). Predominaram os sorotipos DENV-2 (42,3%) e DENV-1 (26,3%) entre os responsáveis pelas infecções por dengue. Na análise espacial e temporal da chikungunya, foram definidas três fases, com 110 municípios apresentando associação de vizinhança positiva. No Estado de Minas Gerais foram confirmados 1.249.607 casos da dengue, dos quais 801 evoluíram para óbito. Com o ingresso gradual de casos autóctones de chikungunya, identificou-se o mesmo padrão de distribuição temporal para as duas

doenças. As manifestações clínicas de maior significância nos casos de dengue foram: alteração da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma e pressão de pulso < 20 mmHg. No município de Santa Luzia, foram confirmados 3.531 casos de arbovírus [3.481 (98,7%) de dengue, 38 (1,0%) de chikungunya e 12 (0,3%) de zika]. **Conclusão:** As análises apresentadas neste estudo estão baseadas nos dados de pacientes procedentes de áreas endêmicas, e permitiram identificar a dinâmica temporal e espacial do ingresso e propagação do vírus dengue e chikungunya. Adicionalmente, foram identificados os fatores que têm potencial para o agravamento da dengue, fornecendo ferramentas estratégicas para intervenção e controle.

Palavras-chaves: Dengue, chikungunya, epidemia, análise espacial, tendências.

ABSTRACT

Introduction: Dengue and chikungunya are arboviruses transmitted by female mosquitoes of the genus *Aedes*. They both represent a challenge to public health authorities due to their rapid spread and the high disease burden, associated clinical complications, and lethality. The goal of this work was to analyze the clinical and epidemiological characteristics of dengue and chikungunya in Colombia and in the State of Minas Gerais (Brazil) from 2010 to 2016. **Methods:** Epidemiological studies were carried out for dengue and chikungunya. (1) Ecological study: analyses of temporal and spatial distribution and propagation. (2) Historical cohort study: assessment of the epidemiological, clinical, and laboratorial factors associated with death due to severe dengue. The Epidemiological Surveillance System (SIVIGILA) in Colombia and the Information System for Notifiable Diseases (SINAN) in the state of Minas Gerais were used as sources of secondary data. (3) Longitudinal study of patients with acute febrile disease and suspicion of arbovirus infection in the municipality of Santa Luzia, (Minas Gerais, Brazil) **Results:** A total of 673,679 cases of dengue were confirmed in Colombia, of which 18,384 (2.7%) referred to severe dengue, with 1,500 cases (8.2%) evolving to death. The temporal dynamics and geographical expansion detected by the analyzes of positive association of spatial correlation identified 34 municipalities with the highest mortality impact. The clinical manifestations more likely to evolve to death were: increased hematocrit, ascites, shock, central nervous system (CNS) alterations, and hepatic failure. With respect to the chikungunya temporospatial analysis, three phases were defined based on the temporal trends, and 110 municipalities were identified with positive neighborhood associations. In the state of Minas Gerais, 1,249,607 dengue cases were confirmed, of which 801 evolved to death. With the gradual entry of autochthonous 507 cases of chikungunya, the same pattern of temporal distribution was identified for both diseases. The most significant clinical manifestations for dengue were plasma extravasation and pulse pressure <20 mmHg. In the municipality of Santa Luzia, 3,531 cases of arbovirus were confirmed [3,481 (98.7%) cases of dengue, 38 (1.0%) of chikungunya, and 12 (0.3%) of zika]. **Conclusion:** The analyses presented in this study are based on data from patients from endemic areas and allowed the identification of the temporal and spatial dynamics of the ingress and propagation of the dengue and chikungunya virus. In addition, were identified the factors that have

the potential for dengue aggravation were identified, providing strategic tools for intervention and control.

Keywords: Dengue, chikungunya, epidemic, spatial analysis, trends.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Quadro 1-	Diagnóstico diferencial das arboviroses mais frequentes no Brasil e na Colômbia.....	63
Quadro 2-	Classificação final de casos de dengue na Colômbia, 2010 a 2016	73
Quadro 3-	Conduta adotada para os casos de dengue direcionados ou não para hospitalização na Colômbia, 2010 a 2016	74
Quadro 4-	Classificação final de casos de dengue no Brasil, 2010 a 2016	75
Quadro 5-	Grupos de idade para os casos da chikungunya na Colômbia, 2014 a 2016	78

FIGURAS

Figura 1-	Mapa evidenciando a distribuição da dengue no mundo, 2010 a 2016	33
Figura 2-	Distribuição dos sorotipos do vírus da dengue nas Américas de 1990 a 2013.....	35
Figura 3-	Incidência de dengue no Brasil, 2016.....	37
Figura 4-	Distribuição dos sorotipos do vírus da dengue na Colômbia, 2015	41
Figura 5-	Áreas com casos autóctones do vírus da chikungunya no mundo, 2016	43
Figura 6-	Países com transmissão autóctone de chikungunya nas Américas, 2017.....	44
Figura 7-	Períodos de incubação intrínseca e extrínseca do vírus da dengue e da chikungunya	51
Figura 8-	Fases de evolução da dengue.....	55
Figura 9-	Fluxograma para classificação de risco da dengue	57
Figura 10-	Disseminação do vírus da chikungunya no homem.....	58
Figura 11-	Mapa da Colômbia, evidenciando a divisão dos 32 departamentos do país.....	70
Figura 12-	Mapa de Minas Gerais, evidenciado a divisão do estado em 12 mesorregiões.....	71
Figura 13-	Fluxograma da população analisada para as notificações de dengue na Colômbia, no período de 2010 a 2016.....	79
Figura 14-	Fluxograma da população analisada para as notificações da dengue no Estado de Minas Gerais, no período de 2014 a 2016	80
Figura 15-	Fluxograma da população analisada para as notificações da chikungunya na Colômbia, no período de 2014 a 2016	81
Figura 16-	Fluxograma da população analisada para as notificações de chikungunya no Estado de Minas Gerais, no período de 2014 a 2016	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%	por cento
<	menor que
>	maior que
=	igual a
-	ausência de dado
ALT/AST	Alanino amino Transferasa/Aspartato amino transferasa
C	Proteína estrutural do capsídeo da partícula viral
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centers of Disease Control
CHIKV	<i>Chikungunya virus</i>
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estatística
DENV	<i>Dengue virus</i>
DENV-1	Sorotipo 1 do vírus do Dengue
DENV-2	Sorotipo 2 do vírus do Dengue
DENV-3	Sorotipo 3 do vírus do Dengue
DENV-4	Sorotipo 4 do vírus do Dengue
DENV-5	Sorotipo 5 do vírus do Dengue
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent</i>
FAPEMIG	Fundação de Amparo a Pesquisas de Minas Gerais
FAV	Febre amarela vírus
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
GCUB	Grupo Coimbra de Universidade Brasileiras
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
INS	Instituto Nacional de Saude
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
NS	Proteína não estruturada
OEA	Organização de Estados Americanos

OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	Odds Ratio
PAEC	Programa de aliança para Educação e a Capacitação
PAHO	Pan American Health Organization
PPM	Programa Pesquisador Mineiro
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
SCD	Síndrome de Choque da Dengue
SE	Semana Epidemiológica
SES/MG	Secretaria de Saúde Minas Gerais
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SIVIGILA	Sistema de vigilância epidemiológica
SES/MG	Secretária de Estado da Saúde de Minas Gerais
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	World Health Organization
ZIKV	<i>Zika virus</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	26
2	INTRODUÇÃO	28
3	REVISÃO DA LITERATURA	32
3.1	Dengue	32
3.1.1	História e Epidemiologia da Dengue.....	32
3.1.1.1	No mundo	32
3.1.1.2	Nas Américas	33
3.1.1.3	No Brasil	36
3.1.1.4	No Estado de Minas Gerais	37
3.1.1.5	Na Colômbia.....	38
3.2	Chikungunya	41
3.2.1	História e Epidemiologia da Chikungunya	41
3.2.1.1	No mundo	41
3.2.1.2	Nas Américas	43
3.2.1.3	No Brasil	45
3.2.1.4	No Estado de Minas Gerais	45
3.2.1.5	Na Colômbia.....	46
3.3	Agentes etiológicos	47
3.3.1	Vírus da dengue (DENV)	47
3.3.2	Vírus da chikungunya (CHIKV).....	49
3.4	Vetores de arbovírus	50
3.5	Manifestações clínicas das arboviroses	51
3.5.1	Dengue	51
3.5.1.1	Fisiopatologia e manejo	51
3.5.1.2	Classificação	55
3.5.2	Chikungunya.....	57
3.5.2.1	Fisiopatologia e manejo	57
3.5.2.2	Classificação	59
3.6	Diagnóstico das arboviroses	59
3.6.1	Dengue	60
3.6.1.1	Exames específicos e métodos diagnósticos	60
3.6.2	Chikungunya.....	61

3.6.2.1	Exames específicos e métodos diagnósticos	61
3.7	Diagnóstico diferencial	61
3.8	Fatores associados à transmissão das arboviroses	63
3.9	Prevenção e controle	64
3.9.1	Controle das arboviroses	64
3.9.2	Vacinas contra as arboviroses.....	66
4	OBJETIVOS	68
4.1	Objetivo geral	68
4.2	Objetivos específicos	68
5	METODOLOGIA	69
5.1	Área de estudo	69
5.1.1	Colômbia	69
5.1.2	Estado de Minas Gerais (Brasil)	70
5.2	Tipo de estudo	71
5.3	Fonte de dados	72
5.3.1	Dengue	72
5.3.1.1	Colômbia	72
5.3.1.2	Estado de Minas Gerais (Brasil)	75
5.3.2	Chikungunya.....	77
5.3.2.1	Colômbia	77
5.3.2.2	Estado de Minas Gerais	78
5.4	População de estudo	79
5.4.1	Dengue	79
5.4.1.1	Colômbia	79
5.4.1.2	Estado de Minas Gerais, Brasil.....	80
5.4.2	Chikungunya.....	80
5.4.2.1	Colômbia	80
5.4.2.2	Estado de Minas Gerais	81
5.5	Aspectos éticos	82
6	RESULTADOS	83
6.1	Capítulo 1	83
6.2	Capítulo 2	109
6.3	Capítulo 3	130
6.4	Capítulo 4	155
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	164

8	CONCLUSÕES	166
9	REFERÊNCIAS	167
10	ANEXOS	187

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Nos últimos anos, entre 2009 e 2015, trabalhei na Colômbia no setor de vigilância sanitária e epidemiológica das doenças de transmissão vetorial. Desse modo, tive a possibilidade de conviver com diferentes realidades, no setor oficial em saúde pública do Instituto Nacional de Saúde (INS) na área da coordenação epidemiológica e investigação como médica das arboviroses dengue e chikungunya, e no Ministério da Saúde e Proteção Social da Colômbia trabalhando com a população em geral como médica do trabalho.

A proposta de doutorado sob orientação da Profa. Dra. Mariângela Carneiro foi realizar uma análise das tendências clínica e epidemiológica dos casos clínicos que foram notificados das doenças causadas por arbovírus, dengue e chikungunya, a partir dos bancos de dados oficiais dos sistemas de informação em saúde da Colômbia e do Estado de Minas Gerais, Brasil. Os critérios para definição dos casos foram de acordo com os estabelecidos pelo protocolo da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2016). O estudo objetivou conhecer os padrões comportamentais destas doenças, responsáveis por epidemias consideráveis nos últimos anos.

O estudo foi desenvolvido considerando os seguintes aspectos:

1. Revisão dos dados sociodemográficos e clínicos das doenças causadas por arbovírus, dengue e chikungunya, na Colômbia e no Estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2010 e 2016, para avaliar o impacto clínico e epidemiológico destas doenças na população.
2. Análise da distribuição temporal e espacial das arboviroses dengue e chikungunya com base na notificação de casos, feita pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVIGILA) na Colômbia, e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no Estado de Minas Gerais.
3. Análise epidemiológica da incidência e expansão geográfica causada pela co-circulação das arboviroses dengue e chikungunya.

4. Avaliação dos fatores prognósticos associados ao óbito por dengue.
5. Análise da entrada de chikungunya e zika em um município endêmico para dengue no Estado de Minas Gerais.

Este trabalho contou com o apoio do Instituto Nacional de Saúde da Colômbia (INS), pelo acordo de transferência de informaçãoe da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais e tem financiamento parcial da Fundação de Amparo a Pesquisas de Minas Gerais (FAPEMIG-PPM 2016). É desenvolvido na área de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias do programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG.

2 INTRODUÇÃO

Dengue e chikungunya são arboviroses transmitidas por mosquitos fêmeas do gênero *Aedes*. O *Aedes aegypti* é considerado vetor primário dos vírus da dengue (*Dengue virus* - DENV) e chikungunya (CHIKV), e o *Ae. albopictus* atua como espécie secundária na transmissão desses patógenos (DELATTE et al., 2008; PAUPY et al., 2010; FERREIRA e LIMA, 2018). Estas arboviroses ocorrem em regiões de clima tropical e subtropical, especialmente em mais de 100 países da Ásia, África e das Américas, com predominância em áreas urbanas e periurbanas (GURUGAMA et al., 2010; MANORE et al., 2014; KRAEMER et al., 2015).

O DENV pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, e apresenta genoma RNA senso-positivo de fita simples com aproximadamente 11.000 nucleotídeos (GUBLER, 1998). O DENV possui cinco sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5) (NUKUY et al., 2006; PAHO, 2018) com variação genotípica em cada um deles, podendo estar relacionada à maior virulência da cepa (WEAVER e VASILAKIS, 2009). A quinta variante (DENV-5) foi isolada em 2013, na Malásia, e a causa provável da emergência do novo sorotipo pode ser a recombinação genética e a seleção natural (MUSTAFA et al., 2015).

As diferentes interações imunológicas entre os sorotipos da dengue conferem imunidade cruzada e temporária, que proporciona proteção ao indivíduo por um período aproximado de dois meses (SABIN, 1952; REICH et al., 2013; SHARP et al., 2014; LOURENÇO e RECKER, 2016). Porém, a diferença da imunidade homotípica é de longa duração, sendo específica para o tipo de DENV infectante (MURPHY e WHITEHEAD, 2011).

O vírus da chikungunya, por sua vez, pertence ao gênero *Alphavirus* e à família *Togaviridae*, e apresenta um capsídeo, um envelope fosfolipídico e um genoma de RNA de cadeia simples (PIALOUX, 2007). Os quatro genótipos do CHIKV foram identificados desde a sua descoberta em 1952 (WEAVER S, 2014), sendo o nome de cada um deles referente aos locais de isolamento: Oriente-Centro-Sul-Africano, África Ocidental, Asiático e Oceano Indiano. Entre esses, o genótipo asiático foi responsável pela circulação inicial entre *Ae. aegypti* e homem, e apresentou ciclos de transmissão limitados ao Sudeste Asiático até que foi relatada sua circulação na

Ilha caribenha de Saint Martin no ano de 2013 (LEPARC et al., 2014). Posteriormente, o vírus se disseminou para as Américas onde foram confirmadas infecções autóctones em mais de 50 territórios da região (PAHO, 2011; PAIXÃO et al., 2017).

O *Ae. aegypti*, vetor destas doenças, é uma espécie sinantrópica adaptada ao meio urbano e às situações ambientais consideradas desfavoráveis para seu desenvolvimento são as temperaturas mais baixas e altitudes mais elevadas (KRAEMER et al., 2015; LETA et al., 2018). A espécie foi importada da África para as Américas durante o período de colonização e tráfico de escravos e se disseminou para toda a faixa tropical. Tendo em vista seu modo de reprodução, é hoje considerada uma espécie cosmopolita (KRAEMER et al., 2015). Fatores como clima quente e úmido, urbanização desordenada e degradação do meio ambiente, facilitam a reprodução do vetor (SILVA et al., 2008).

No Continente Americano nas últimas décadas, principalmente a partir da década de 1960, a incidência da dengue aumentou mais de trinta vezes devido à ampla distribuição do vetor associada à dispersão dos sorotipos (WHO, 2012; PAIXÃO et al. 2017).

Adicionalmente, a chikungunya vem apresentando rápida disseminação em todo o mundo (GUDO et al., 2015). Atualmente mais de 30 países relatam a presença de casos positivos autóctones da doença nas Américas (DOUDOU et al., 2015; PAHO, 2016). Devido a fase crônica apresentada por esta doença, que combina manifestações musculoesqueléticas com alterações psicológicas e neurológicas (SEPULVEDA et al. 2017), pode haver diminuição significativa da qualidade de vida sendo um problema de saúde pública importante pela limitação funcional que provoca ao doente (RAMACHANDRAM et al., 2012; VAN et al., 2017).

Doenças virais apresentam sintomas iniciais similares e o espectro clínico pode variar desde formas assintomáticas até quadros graves (IOOS et al., 2014; PAIXÃO et al., 2017). A dengue, por exemplo, pode apresentar complicações que variam desde a ausência de sinais de alarme até casos clínicos com a ocorrência de hemorragia, pelo extravasamento plasmático que leva ao choque, e pode evoluir para óbito (PAHO, 2015, SEHRAWAT et al., 2018). Já a chikungunya pode evoluir para a acentuação dos sintomas crônicos articulares e comprometimento reumático

inflamatório (VAN et al., 2014; RODRIGUEZ et al., 2015; BAUTISTA-REYES et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informa que cerca de 4 bilhões de pessoas estão em áreas de risco para a dengue, nas regiões tropicais e subtropicais. A incidência anual da doença é estimada em 50 milhões de casos, dos quais 90% correspondem a crianças. Além disso, mais de 5.000 mil pacientes são hospitalizados e mais de 20 mil morrem por ano em decorrência da doença (MARTINEZ, 2008; BHATT et al., 2013; PAHO, 2016). Na região das Américas, no ano de 2017, 580.499 casos de dengue foram notificados, dos quais 43,4% (252.041 casos) corresponderam a registros do Brasil e 4,5% (26.279 casos) foram reportados na Colômbia. Do total de casos notificados, 308 evoluíram para óbito, e destes, 133 foram notificados no Brasil e 15 na Colômbia (STANAWAY et al., 2016; PAHO, 2017).

A chikungunya também tem apresentado ampla distribuição, com cerca de 3 milhões de infecções por ano no mundo (SEPPA, 2015), havendo maior frequência de epidemias nas ilhas do Oceano Índico, ilhas do Pacífico e nas Américas (SAM et al., 2012). No ano de 2017, na região das Américas, 184.700 casos da doença foram notificados. O Brasil foi responsável pelo registro de 93% (171.930 casos) e a Colômbia por 0,57% (1.052 casos). Destes, 101 casos evoluíram para óbito, onde 98% (99 casos) foram notificados no Brasil, e na Colômbia não se obteve registros de morte pela doença (PAHO, 2017).

A rápida expansão das arboviroses pode acontecer devido às mudanças no padrão de distribuição dos vetores resultantes de mudanças climáticas, além da urbanização rápida e não planejada, aumento da movimentação da população e crescimento do comércio internacional, entre outros fatores (CHEVILLON et al., 2008; HER et al., 2009, WEAVER, 2014). O manejo e o controle destas doenças são um desafio para a saúde pública global, com impacto nos serviços de saúde, levando a consequências econômicas, políticas e sociais negativas (DIAZ-QUIJANO e WALDMAN 2012; CAGLIOTI et al., 2013; PAIXÃO et al., 2017).

Este estudo desenvolvido no período de 2010 a 2016 teve por objetivo identificar o padrão do comportamento espacial e temporal, associado à descrição das características clínicas e epidemiológicas das arboviroses dengue e chikungunya, na

Colômbia e no Estado de Minas Gerais, que são territórios endêmicos. Pretendeu-se comparar as tendências clínicas com o intuito de se identificar fatores de gravidade influenciados pela coinfeção por essas arboviroses.

Os resultados fornecem informações que podem orientar as intervenções realizadas pelo sistema público de saúde, melhorando o manejo dessas arboviroses em regiões endêmicas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Dengue

3.1.1 História e Epidemiologia da Dengue

3.1.1.1 No mundo

O primeiro registro sobre dengue foi encontrado em uma enciclopédia chinesa da Dinastia Chin publicada entre 265 a 420 d. C., que cita a doença como “veneno da água”, e que se acreditava estar relacionada com insetos voadores associados à água (NOBUCHI, 1979). Posteriormente, no território das Antilhas francesas no ano de 1635 e no Panamá no ano de 1699, houve relatos de surtos compatíveis com dengue (MCSHERRY, 1982). Acredita-se que pelos sintomas relatados é provável que a epidemia da Filadélfia de 1780 também tenha sido ocasionada pelo DENV (CAREY, 1971).

Existe a hipótese que entre os séculos XIX e XX, o vírus provavelmente se espalhou pelas zonas tropicais e subtropicais (HOLMES e TWIDDY, 2003). Entre os anos de 1780 e 1940, a dengue se tornou endêmica no sudeste da Ásia e do Pacífico durante e após a segunda guerra mundial (HALSTEAD, 1980; HALSTEAD 1992).

A primeira epidemia que posteriormente foi relacionada a uma forma grave da dengue ocorreu em Manila, Filipinas em 1953, com o isolamento do vírus nos pacientes com os sorotipos 2, 3 e 4 (MARTINEZ, 1990; WHO, 1997). Durante as próximas três décadas, a dengue hemorrágica foi reconhecida no Camboja, na China, na Índia, na Indonésia, na Democracia Popular do Laos (República Tcheca), Malásia, Maldivas, Mianmar, Cingapura, Sri Lanka, Vietnã e em várias ilhas do Pacífico (WHO, 1997).

No ano de 1985 o aumento da disseminação da dengue envolveu as localidades suburbanas e rurais na Ásia. A transmissão se espalhou do Sudeste da Ásia para países asiáticos subtropicais e tropicais, Sul da China e Sul de Taiwan, subcontinente indiano e Sri Lanka, além das ilhas da Malásia, Filipinas, Nova Guiné, Nordeste da Austrália e várias ilhas do Pacífico, incluindo Tahiti, Palau, Tonga e Ilhas Cook, e na América Latina. Nos vinte anos seguintes, houve aumento da disseminação da doença a partir das regiões que sofreram epidemias, dando-se início à dispersão e à ocorrência em áreas urbanas. Os únicos continentes que não

tiveram a transmissão da dengue incluíram a Europa e a Antártida (WHO, 2017) (Figura 1).

A dengue se apresenta com um padrão endêmico-epidêmico, com aumento das notificações identificado em intervalos de três a cinco anos, determinados pela circulação contínua dos vetores, a presença de diferentes sorotipos, variações climáticas, pessoas susceptíveis, condições de vida humana (BRATHWAITE et al., 2012; ZARA et al., 2016). As incidências da dengue, a taxa de hospitalização e a letalidade por dengue aumentaram acentuadamente com o aumento da extensão geográfica, duração, e frequência de epidemias de dengue nas últimas décadas (ANNO et al., 2015).



Figura 1: Mapa evidenciando a distribuição da dengue no mundo, 2010 a 2016. Fonte: Controle das Doenças Tropicais Negligenciadas (WHO, 2016).

3.1.1.2 Nas Américas

A expansão da dengue nas Américas foi classificada em quatro fases (BRATHWAITE et al., 2012). A primeira aconteceu na década de 1940 com a introdução da doença. A segunda fase ocorreu nos anos de 1947 a 1970, com a

implementação do plano continental para a erradicação do *Ae. aegypti*. Naquela época, foi documentada a erradicação deste vetor em 18 países. A terceira fase, entre os anos de 1971 a 1999, foi caracterizada pela re-infestação do *Ae. aegypti*, devido ao fracasso do programa de erradicação do vetor e de sua maior dispersão juntamente com o aumento na circulação do DENV. Na última fase, nos anos de 2000 a 2010, houve aumento acentuado do número de surtos (SAN MARTIN et al., 2010; BRAITHWAITE et al., 2012).

Até 1981, apenas casos suspeitos esporádicos de dengue foram relatados nas Américas. No mesmo ano, um surto de dengue ocorreu em Cuba, e marcou o início da expansão de DENV na região. Nessa epidemia foram relatados aproximadamente 334.000 casos de dengue e destes 116.000 (34,7%) foram hospitalizados, 10.000 (8,6%) progrediram para dengue hemorrágica e 158 (1,6%) pessoas morreram por esta causa, das quais 101 (64%) eram crianças (MARTINEZ, 1990; MAIRUHU, 2004; WHO, 2007).

Durante o período de 1989 a 1993, os sorotipos 1, 2 e 4 do vírus da dengue foram responsáveis pela segunda epidemia que aconteceu na Venezuela. Posteriormente, casos de dengue e dengue hemorrágica foram relatados nas Américas, tornando-se esta uma doença endêmica (WHO, 2007). Neste mesmo território, desde 1981 houve aumento progressivo dos casos de dengue durante as três últimas décadas (KOURI, 2006).

O impacto das viagens globais em massa sobre a transmissão de doenças infecciosas tem sido amplamente discutido. No período de 2011 a 2016, houve surtos após o grande movimento de pessoas em consequência de quatro eventos esportivos globais: os Jogos Pan-Americanos de 2011 em Guadalajara México, e no Brasil a Copa das Confederações de 2013, a Copa do Mundo de 2014 e os Jogos Olímpicos de 2016 (HAY, 2013; MASSAD et al., 2014; LOWE et al 2016; SALLES et al., 2018). Porém, a abordagem baseada na vigilância dos casos notificados é limitada para doenças como a dengue que apresenta fatores ecológicos e vetoriais capazes de influenciar epidemias (SEVERI et al., 2012). Um estudo a respeito do padrão epidêmico de casos confirmados de dengue entre os anos de 2001 e 2012 no Brasil, mostrou que o risco de ser infectado pelo DENV é sazonal, aumentando durante a estação chuvosa, e depende da presença e da densidade populacional do vetor (AGUIAR et al., 2015). Foi demonstrado que a transmissão seguiria a mesma

dinâmica em 2013 e 2014, a exemplo do observado em anos anteriores, considerado insignificantes o movimento de entrada e saída de pessoas em decorrência das atividades esportivas (AGUIAR et al., 2015).

Neste período houve aumento na taxa de mortalidade da dengue nas Américas. No ano de 2016 foram notificados 2.177.181 casos de dengue (incidência de 225 por 100.000 habitantes), dos quais 4.368 evoluíram para dengue grave, com a notificação de 912 mortes. Desse total, o cone sul relatou 1.651.575 casos (75,8%) da doença. O Brasil contribuiu com 90,8% do total de casos desta região (1.500.535 casos notificados). A Colômbia, por sua vez, contribuiu com 6,3% do total de casos registrados no mesmo período (103.822 casos notificados) (PAHO, 2016).

Adicionalmente, aumentou a co-circulação dos quatro sorotipos de DENV (Figura 2), e especialmente a Colômbia e o Brasil apresentaram ainda a ocorrência de outras arboviroses como chikungunya e zika (PAHO, 2014).

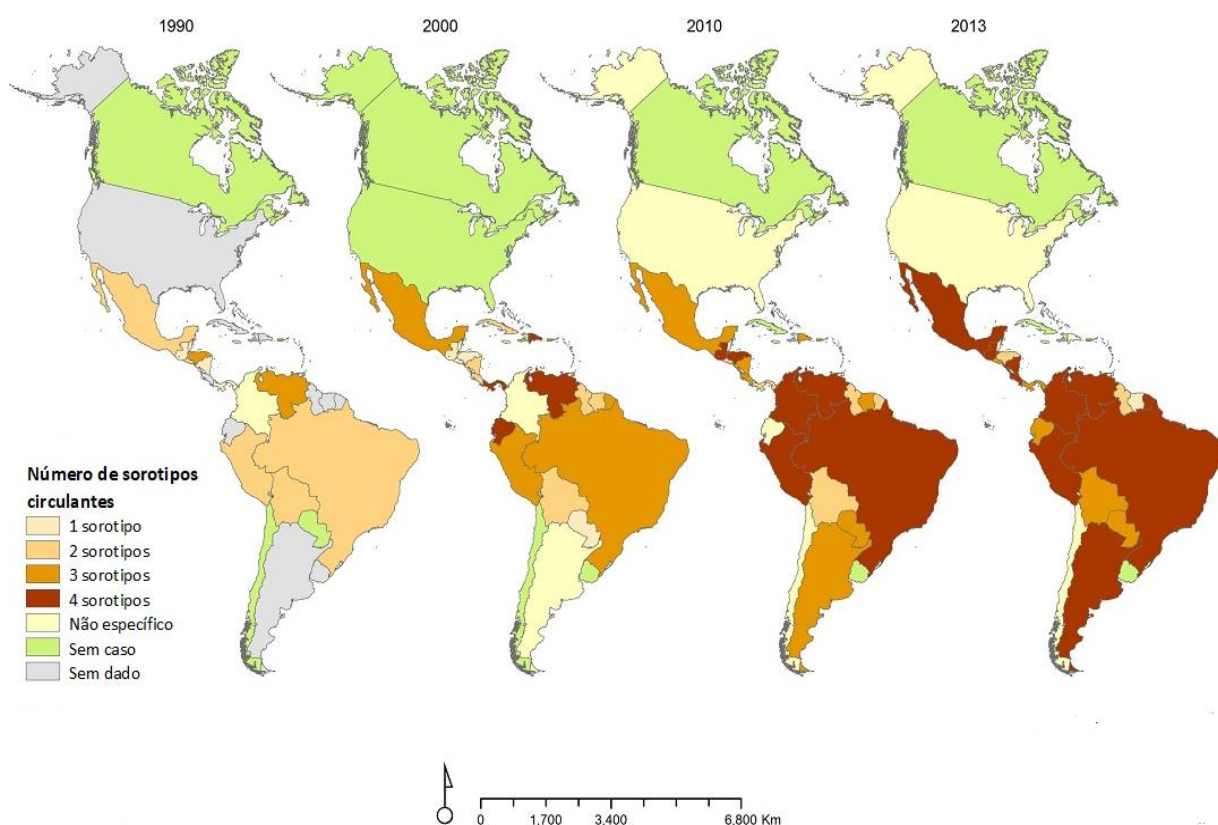


Figura 2: Distribuição dos sorotipos do vírus dengue nas Américas de 1990 a 2013. Fonte: PAHO/WHO (2014).

3.1.1.3 No Brasil

O primeiro relato de dengue no Brasil foi descrito na cidade de Recife, Estado de Pernambuco, em 1685, e a seguir, no ano de 1692, a doença foi reportada em Salvador, Estado da Bahia. No ano de 1846 a dengue ocasionou uma epidemia, atingindo vários estados, como Rio de Janeiro e São Paulo (MS, 2010).

O *Ae. aegypti* foi eliminado do Brasil na década de 1950 com o Programa de Controle da Febre Amarela, desenvolvido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Com a descontinuidade do programa e a circulação de múltiplos sorotipos, casos de dengue voltaram a ocorrer no ano de 1980 (OSANAI et al., 1983; MAGALHÃES, 2016).

Após a introdução do vírus da dengue no Brasil verificaram-se dois padrões epidêmicos: (1) surtos e epidemias restritos a regiões específicas (1986-1993), e (2) circulação endêmica do vírus em todo o país (MACIEL et al., 2008).

Em 1981 o DENV-1 e o DENV-4 foram isolados pela primeira vez no país em uma epidemia na cidade de Boa Vista, Estado de Roraima (OSANAI et al., 1983), e logo depois foi detectado em áreas urbanas do Estado do Rio de Janeiro e em outros estados da Região Nordeste. Em 1990, o DENV-2 foi introduzido no Estado do Rio de Janeiro, atingindo áreas do Sudeste do Brasil. Em 1998, o vírus se expandiu rapidamente para outras áreas do território brasileiro, acompanhando a expansão do vetor *Ae. aegypti*, com circulação simultânea dos sorotipos 1 e 2 (NOGUEIRA et al., 2005).

No ano 2000 o DENV-3 foi isolado no Estado do Rio de Janeiro, e uma nova epidemia de dengue ocorreu entre 2001 e 2003 (MS, 2010). O DENV-4 foi novamente isolado no país no ano de 2008, no Estado do Amazonas (COSTA et al., 2009), migrando rapidamente para outros Estados chegando ao Rio de Janeiro, São Paulo, Pará, Ceará, Piauí, Bahia e Minas Gerais (SIQUEIRA et al., 2010). Pela suscetibilidade das populações, houve ocorrência de epidemias explosivas nos anos seguintes no Brasil em consequência da circulação deste e de outros sorotipos (HERINGER et al., 2017).

No ano de 2016 foram notificados 1.499.674 casos de dengue (PAHO,2016), e a região Sudeste registrou a maior proporção de casos (58,6%) em relação ao total do

país, seguida das regiões Nordeste (22,1%), Centro-Oeste (11,7%), Sul (5,0%) e Norte (2,6%). Porém, na figura 3, pode-se observar que as maiores taxas de incidência de casos de dengue ocorreram nas regiões Centro-Oeste e Sudeste com 1.091,2 casos/100.000 habitantes e 982,8 casos/100.000 habitantes, respectivamente (MS, 2016).

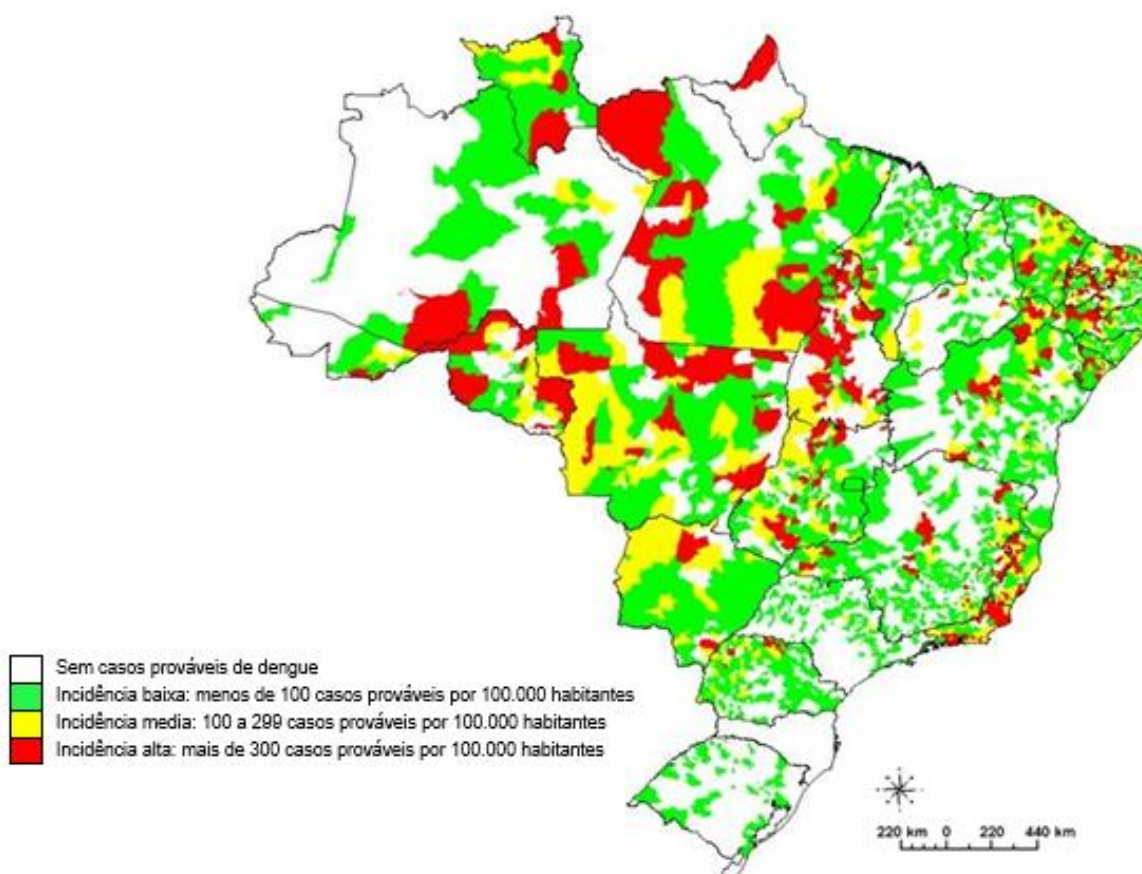


Figura 3: Incidência de dengue no Brasil, 2016. Fonte: SINAN/Ministério da Saúde (2016).

3.1.1.4 No Estado de Minas Gerais

A primeira notificação de dengue no Estado de Minas Gerais, ocorreu em 1987 no município de Pirapetinga, Zona da Mata, limítrofe ao Estado do Rio de Janeiro, com 527 casos notificados (SERUFO et al., 1993). Nos anos de 1988 a 1990, não ocorreram registros de casos autóctones no estado. No entanto, em 1991, 286 casos foram notificados no Triângulo Mineiro, e posteriormente, em 1993, novos casos foram registrados, desta vez em municípios maiores como Uberlândia (3.728 casos),

Ituiutaba (104 casos), Araguari (79 casos) e Santa Vitória (53 casos). No ano de 1995 foram confirmados casos autóctones no município de Nanuque, com o isolamento de DENV-2 (SES-MG, 2008).

Minas Gerais teve sua primeira epidemia de dengue no ano de 1998, com um total de 147.418 casos notificados (com incidência de 862,08 casos/100.000 habitantes), tendo concentrados 87% desses registros na Região Metropolitana de Belo Horizonte. No mesmo ano ocorreram os primeiros casos de dengue hemorrágica e óbito por dengue (DUARTE e FRANÇA, 2006; ALMEIDA et al., 2008; BARCELOS et al., 2008; VILELA et al., 2010).

Dados da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG, 2012) demonstraram redução nas taxas de incidência da dengue entre os anos de 2001 e 2005 (228,0 por 100.000 habitantes e 105,5 por 100.000 habitantes, respectivamente). A partir de 2006, com a co-circulação dos sorotipos 1, 2 e 3, ocorreu aumento representativo na transmissão viral. Aproximadamente 79 mil casos foram registrados em 2008, 83 mil casos em 2009 e 260 mil casos em 2010 (SES/MG, 2013).

No ano de 2011 o DENV-4 foi identificado pela primeira vez no município de Frutal na Zona do Triângulo Mineiro. No período de dois anos tornou-se, ao lado do DENV-1, o sorotipo predominante durante a epidemia de 2013 com o primeiro óbito por DENV-4 notificado em dezembro de 2012 (AMÂNCIO et al., 2014). Nos últimos cinco anos, o estado teve aumento progressivo do número de casos de dengue notificados, com incidência que variou de 128 a 211 casos por 100.000 habitantes (MS/Brasil, 2018).

3.1.1.5 Na Colômbia

O *Ae. aegypti* provavelmente foi importado da África, em navios negreiros que foram para Cartagena. Posteriormente, com as navegações ao longo da rota do rio Magdalena, o vetor foi introduzido no interior do país (PADILLA et al., 2012). Aparentemente, a introdução do *Ae. aegypti* em Cúcuta (Norte de Santander) começou a partir de 1883, a partir de Maracaibo (Venezuela), foco de febre amarela urbana. Desde então o mosquito foi encontrado na cidade de Cúcuta, onde houve o

registro de epidemias até 1912. Em 1915 foi encontrado em Puerto Berrío (Antioquia) e em Cisneros (Antioquia). Na mesma época, o trabalho antivetorial foi iniciado em Barranquilla (Atlântico) (BOSHELL et al., 1986; PADILLA et al., 2012).

Desde 1926 foram estabelecidas campanhas para combate ao vetor, a partir do uso de óleo e de peixes larvívoros que foram usados em tanques elevados, o que reduziu a infestação para 0,1%. Em Buenaventura (Valle del Cauca) no ano de 1925, teve início a campanha que foi mantida com sucesso por longo tempo (BADII et al., 2007).

Em meados dos anos de 1950, antes de se empreender a campanha de erradicação do *Ae. aegypti*, a dengue era endêmica no país, e 28% do território estavam infestados pelo vetor (BOSHELL et al., 1986). Posteriormente, o vetor se disseminou para a costa Atlântica, para o Porto de Buenaventura na costa Pacífica, além de Cauca, Magdalena e Cúcuta (JARAMILLO, 1997). Ocorreu transmissão da doença com presença do vetor em regiões com altitude de até 1.300 metros acima do nível do mar (GROOT, 1980).

O país ficou livre do mosquito e a transmissão vetorial da dengue desapareceu nas duas décadas posteriores (GROOT et al., 1977). Depois, no ano de 1968 a situação se complicou devido às reinfestações de Maracaibo (Venezuela), pela migração da população e pela troca comercial que também afetou Maicao (La Guajira), sendo que a partir deste foco, ocorreu reinfestação na costa atlântica (PADILLA et al., 2012).

Nos anos de 1971 e 1972 pelo ingresso de pessoas infectadas surgiram novos focos de transmissão da dengue na fronteira da Colômbia e Venezuela (GROOT et al., 1977).

No ano de 1975 através das rotas fluviais do Rios Magdalena e Cauca o *Ae. aegypti* expandiu-se dentro do país, chegando novamente às cidades Bucaramanga (Santander) e Ocaña (Norte de Santander). No ano seguinte o vetor foi encontrado na Cordilheira Oriental e se dispersou para Villavicencio (Meta), Florencia (Caquetá), Armero (Tolima) e Girardot (Cundinamarca) (GROOT et al., 1996).

No ano de 1997 o vetor estava distribuído por todo o país, com exceção do departamento de Amazonas, Vaupés e Guainía (PADILLA et al., 2012). Em 2004,

houve um surto de dengue em Barranco Minas (Guainía). A investigação entomológica encontrou como principais criadouros: tanques baixos, cestas de plástico e lixo (FLORES e TRUJILLO, 2005). No ano de 2008, foram encontrados na área portuária de Tabatinga (Brasil), fronteira com Letícia (Amazonas), larvas e adultos de *Ae. aegypti*. Com essa atuação, a vigilância entomológica foi fortalecida e intensificada na fronteira (MARQUETTI et al., 2009).

No início de 2010, houve um surto epidêmico com casos em indígenas (BELLO e GUTIERREZ, 2011). Possivelmente pela epidemia que Iquitos (Peru) enfrentou e a grande mobilidade da população que ocorreu na tríplice fronteira (Colômbia, Peru e Brasil), foi detectada circulação viral de dengue pela primeira vez no departamento da Amazônia, onde o DENV-2 foi isolado ocorrendo em 2011 o primeiro surto epidêmico de dengue neste local (BELLO e ROJAS, 2011).

No ano de 2014 com o ingresso das arboviroses chikungunya e zika no território colombiano, o Ministério da Saúde fortaleceu as estratégias de controle vetorial e da vigilância epidemiológica, porém a taxa de letalidade para dengue foi de 0,27% e para dengue grave de 11,2% (INS, 2015).

Desde o ressurgimento da transmissão de dengue no país, foram isolados sequencialmente DENV-2, DENV-3 e DENV-1. Apresentou-se, pela primeira vez, circulação simultânea de dois sorotipos, DENV-1 e DENV-2, entre 1978 e 1980. Um aspecto importante relacionado com o DENV-3 é que foi isolado pela última vez em 1975, e parou de circular por 25 anos (MENDEZ et al., 2003). Foi reintroduzido durante a epidemia de 2001 e 2002, caracterizada por alta incidência de dengue e dengue grave. A partir daquele ano o DENV-3, vem sendo isolado em diferentes regiões endêmicas do país (PADILLA et al., 2012).

A circulação simultânea dos quatro sorotipos da dengue começou a ser registrada no território nacional desde 2004 e continua até hoje (Figura 4). Essa combinação de sorotipos é uma das mais registradas (24,1%) desde o ressurgimento da transmissão da dengue na Colômbia (MENDEZ et al., 2012; PADILLA et al., 2012).

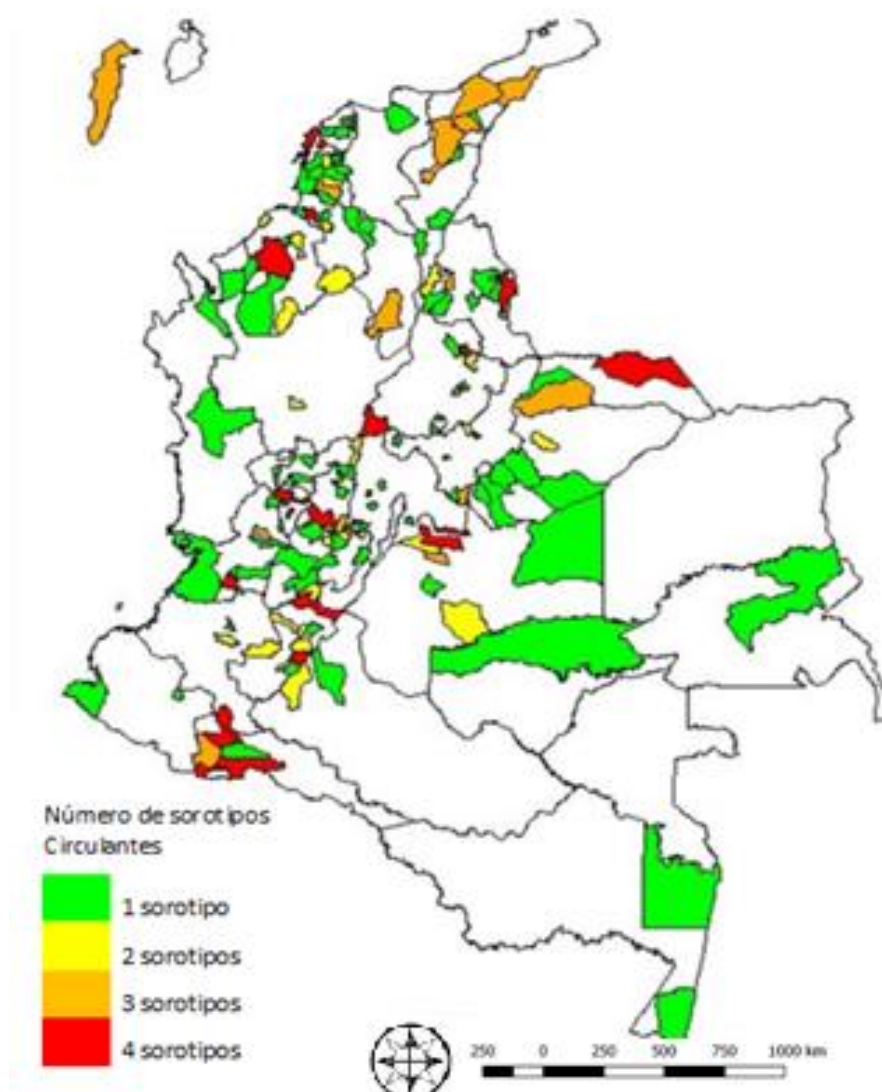


Figura 4: Distribuição dos sorotipos do vírus da dengue na Colômbia, 2015. Fonte: Grupo de Virologia/INS (2015).

3.2 Chikungunya

3.2.1 História e Epidemiologia da Chikungunya

3.2.1.1 No mundo

CHIKV, provavelmente circulou na África há séculos, com surtos exportados para a Ásia e Américas durante os séculos XVIII e XIX (CAREY, 1971; HALSTEAD, 2015). No ano de 1952 ocorreu uma epidemia em Mawia, Makonde e Rondo na Tanzânia (LUMSDEN, 1955), que logo se espalhou ao longo da fronteira com Moçambique. As pessoas da região denominaram a doença em sua língua

Kimakonde: “chikungunya” derivada do verbo kungunyala que significa “contorcer” (LUMSDEN, 1955).

O quadro clínico não se encaixava com o de dengue, pois tinha início muito agudo com dores articulares incapacitantes, febre e eventualmente erupção visível (ROSS, 1956). O CHIKV foi isolado pela primeira vez em 1958 no Sudeste da Ásia, durante um surto associado à transmissão por *Ae. aegypti* em Bangkok, Tailândia (HAMMON et al., 1960). Posteriormente se espalhou para a Índia nos anos de 1961 a 1963, associado a epidemias que foram concomitantes com dengue, geralmente em períodos cíclicos (ABUBAKAR et al., 2007; KUNO, 2015).

Na década de 1970 ocorreu um surto de chikungunya, febre amarela e dengue, com ciclos de transmissão epidêmica idênticos envolvendo *Ae. aegypti* e humanos. Estes episódios ficaram conhecidos por terem sido disseminados a bordo de navios durante aquela época e por terem facilitado a ocorrência de epidemias em muitas cidades portuárias (POWERS et al., 2000).

O médico, James Christie, em 1881 documentou uma epidemia na Tanzânia de uma doença conhecida como *Kidinga Pepo*, um termo swahili local que se refere à dor nas articulações, que era frequentemente observada naqueles pacientes (HALSTEAD, 2015; KUNO, 2015).

Durante os anos de 1980 a 1990, apenas casos esporádicos de chikungunya foram reconhecidos nos países do Sudeste Asiático (LAM et al., 2001; ARANKALLE et al., 2007). Em 2004, o CHIKV ressurgiu no Quênia e a infecção começou a se expandir pelas ilhas do Oceano Índico e subcontinente indiano, onde milhões de pessoas foram infectadas (ARANKALLE et al., 2007; CASAL et al., 2015).

A transmissão do CHIKV se espalhou para a Europa e Américas por causa da distribuição generalizada dos vetores *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, causando o surto inicial na Ilha da Reunião no Oceano Índico em 2005 e 2006 (TSETSARKIN et al., 2007; JOHANSSON et al., 2014).

No ano de 2007, o CHIKV foi importado para países do continente europeu como Itália e França, por viajantes virêmicos, sendo transmitido aos residentes locais por picadas de mosquitos, e assim causaram casos autóctones de chikungunya nesse território (REZZA et al., 2007; DELISLE et al., 2015).

No ano 2010, indivíduos foram encontrados na fase de viremia em áreas endêmicas no Caribe (Martinica), Estados Unidos e Guiana Francesa (CDC, 2013). Em dezembro de 2013, o vírus foi confirmado na Ilha Saint Martin, por meio de testes sorológicos (IgM para CHIKV) de dois casos. Posteriormente os casos passaram a ser confirmados por testes moleculares (*Reverse transcription polymerase chain reaction* - RT-PCR), em moradores de Oyster Pond (localizado na fronteira da ilha), expandindo-se até a região das Américas como mostra a figura 5 (CDC, 2013; CASSADOU et al., 2013).

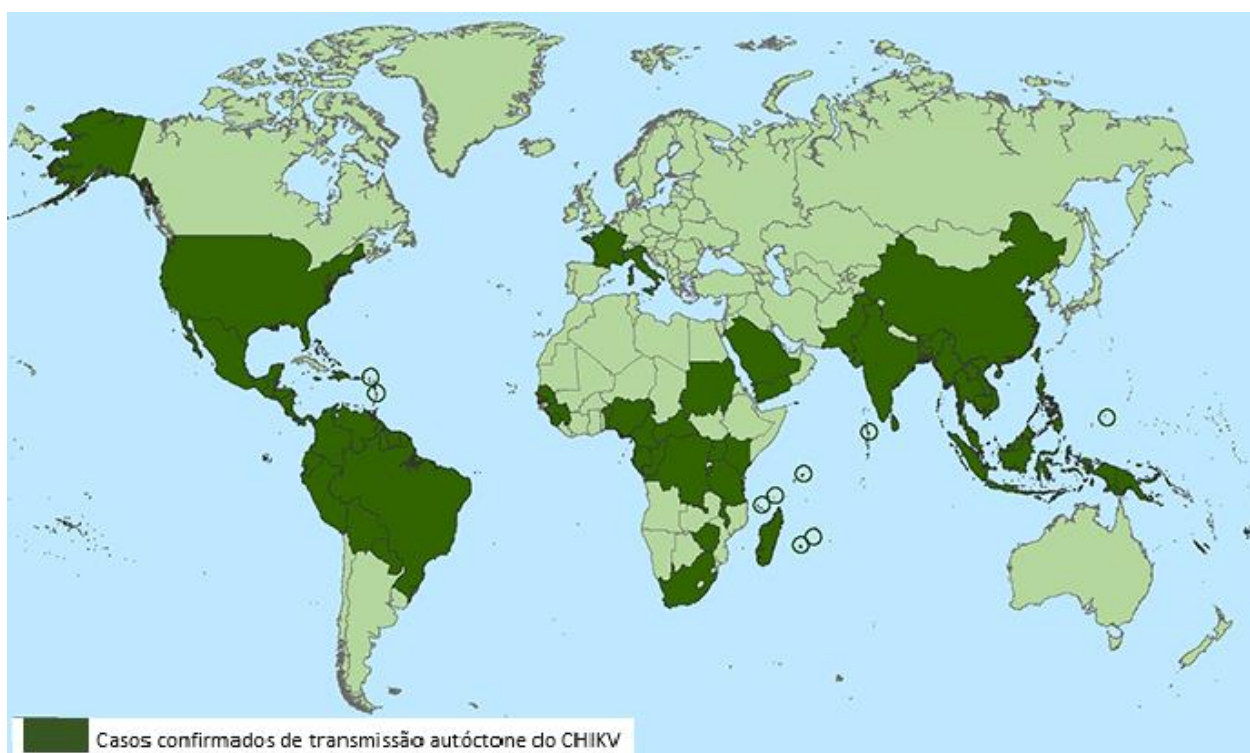


Figura 5: Áreas com casos autóctones do vírus chikungunya no mundo 2016. Fonte: CDC (2016).

3.2.1.2 Nas Américas

Nas Américas onde a dengue é endêmica, a detecção e o diagnóstico do CHIKV tornou-se um desafio (HENRY et al., 2017). A primeira evidência de casos autóctones foi relatada no mês de dezembro do ano de 2013 na população francesa da Ilha Saint Martin (LEPARC ET AL., 2014; VAN et al., 2014).

A transmissão autóctone do CHIKV atingiu 17 países da região do Caribe, nas Américas (HENRY et al., 2017; CDC, 2014), com o registro de mais de 17.000 casos suspeitos e confirmados em três meses (dezembro de 2013 até março de 2014)

(FISCHER e STAPLES, 2014; VAN et al., 2014). Em setembro de 2014 foi identificado em 45 países da América do Norte, América do Sul e América Central (LEPARC-GOFFART et al., 2014; YACTAYO et al., 2016).

Desde o ano de 2013 até 2017, 2.673.671 casos foram notificados e 60% deles se concentraram em três países: Brasil (773.010 casos, 28,9%), República Dominicana (539.362 casos, 20,1%) e Colômbia (294.831 casos, 11%) (Figura 6) (PAHO, 2017). Porém, estimar a prevalência da chikungunya é um desafio, pois os casos desta doença podem não ser relatados ou não serem reconhecidos, sendo confundida com outras doenças como a dengue (TSETSARKIN et al., 2007).



Figura 6: Países com transmissão autóctone de chikungunya nas Américas, 2017. Fonte: Adaptado de OPAS/OMS (2017).

3.2.1.3 No Brasil

O primeiro caso de CHIKV foi importado de Sumatra Indonésia e foi confirmado no Estado de Rio de Janeiro em 2010. A positividade para o CHIKV foi confirmada nesse paciente por dois métodos: *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) com a presença de anticorpos IgM e inibição de hemaglutinação, por meio de coletas de sangue no quarto e no oitavo dias após o início da doença (ALBUQUERQUE et al., 2012).

Porém, somente em setembro de 2014, foram notificados os primeiros casos autóctones de transmissão do CHIKV (genótipo asiático), entre indígenas no Oiapoque, Estado do Amapá, quando também foram confirmados casos autóctones em Feira de Santana, no Estado da Bahia, onde foram detectados os genótipos Este Centro Sul-Africano (ECSA) e Asiático (NUNES et al., 2015). Até o mês de outubro do mesmo ano, 682 casos autóctones foram confirmados (MS/Brasil, 2015).

Desde então, a epidemia se espalhou pelo país com aumento progressivo de casos nos diferentes estados do Brasil. Foram registrados 3.657 casos autóctones da doença entre as semanas epidemiológicas (SE) 37 e 53 do ano 2014 e 185.854 casos no ano de 2017, passando por um pico epidêmico de 277.882 casos notificados em 2016. Os casos que evoluíram para óbito, também tiveram aumento no decorrer do tempo: as taxas de letalidade passaram de 0,03% no ano de 2015 para 0,09% no ano de 2017 (MS/Brasil, 2018).

3.2.1.4 No Estado de Minas Gerais

Os primeiros cinco casos de febre chikungunya foram notificados na SE 12 (24 a 30 de abril de 2016), em residentes dos municípios de Belo Horizonte, Santa Vitória, Limeira do Oeste, Nanuque e Água Comprida. Estes foram provavelmente importados dos Estados da Bahia, Alagoas, Sergipe e Pernambuco, de acordo com antecedentes de viagens dos pacientes em fase virêmica da infecção (SES/MG, 2016).

Houve transmissão do vírus pelo território mineiro nas semanas seguintes. Na SE 21 (22 a 28 de maio de 2016), houve confirmação de 23 casos autóctones [15

(65,2%) foram notificados no município de Santa Luzia, seis (26,1%) no município de Contagem e dois (8,7%) casos em Ipatinga] (SES/MG, 2016).

No mês de agosto do mesmo ano ocorreu a notificação de casos procedentes de outros municípios. Declarada a emergência no território, ampliaram-se as medidas de vigilância epidemiológica, mesmo assim os casos confirmados e suspeitos aumentaram em 2017. De acordo com a SES, duas cidades do estado registraram alta incidência de casos neste ano. Como ocorrido com a dengue, Timóteo e Coronel Fabriciano foram os municípios que protagonizaram as ocorrências de chikungunya, contabilizando juntos, 532 casos da doença (SES/MG, 2017).

Em 2017, 13 casos de óbito foram confirmados para chikungunya, dos quais dez deles procedentes de Governador Valadares, no Rio Doce, e os outros foram notificados na região Central de Minas, Ipatinga e Teófilo Otoni. A média das idades foi de 75,7 anos e 12 pessoas tinham mais de 65 anos (SES/MG, 2017).

3.2.1.5 Na Colômbia

O primeiro caso importado no país foi o de uma mulher colombiana que viajou para a República Dominicana, sendo este confirmado no mês de julho de 2014, por testes sorológicos no laboratório de virologia do Instituto Nacional de Saúde (INS). Em seguida, no mês de setembro de 2014, foi confirmado pelo laboratório, o primeiro caso autóctone proveniente do corregimento de São Joaquim, município de Mahates, departamento de Bolívar (próximo a Cartagena, na região do Caribe) (IQUEN, 2014).

A partir de 100 amostras de soro coletadas na região onde se iniciou esta epidemia (Ovelhas, Sucre e São Joaquim, Bolívar), foi feita a análise da circulação viral e o diagnóstico por meio da detecção de IgM para chikungunya. A caracterização do CHIKV colombiano indicou que a epidemia foi causada por uma cepa intimamente relacionada com o genótipo asiático detectado também na ilha Saint Martin, Ilhas Virgens Britânicas, Filipinas, Indonésia e Tailândia, México (LAITON et al., 2015; MATTAR et al., 2015).

Uma vez declarada a circulação autóctone do vírus no território nacional, o CHIKV foi se espalhando em uma população vulnerável e em áreas de alta densidade do vetor *Ae. aegypti*. Nos primeiros dois meses do ano de 2014 foram confirmados 19.761 casos (338 casos pelo laboratório e 19.423 pela clínica), distribuídos em 81% do território nacional, porém, em sua maioria, concentrados nos municípios e cidades localizados na região do Caribe no país (INS, 2014; IQUEN, 2014).

As notificações de casos no território colombiano foram distribuídas do seguinte modo: 105.861 casos autóctones confirmados entre as SE 36 e 53 do ano de 2014; 361.004 casos no ano de 2015, sua maior notificação; e posterior diminuição progressiva em 2016 e 2017, com 19.435 e 1.084, respectivamente. As taxas de letalidade para a arbovirose foram de 0,02% para o ano de 2014, 0,01% para o ano de 2015 e 0,06% para 2016, não se confirmando a ocorrência de óbitos para chikungunya no ano de 2017 (INS, 2018).

3.3 Agentes etiológicos

3.3.1 Vírus da dengue (DENV)

O DENV pertence à família *Flaviviridae*, que compreende mais de 70 espécies de vírus envelopados geneticamente relacionados, entre os quais se encontram: vírus da febre amarela (FAV), vírus do *West Nile* (WNV), vírus da encefalite transmitida por carrapatos, vírus da encefalite japonesa e vírus da Zika (ZIKV) (KUHN et al., 2002).

O genoma viral consiste em única fita de RNA senso positivo de 11 kb (kilobases). O vírus apresenta três proteínas estruturais, sendo elas C do capsídeo, M de membrana e E do envelope, e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). A partícula viral consiste em um complexo de proteína de capsídeo de RNA, circundado por uma membrana lipídica de duas camadas. As proteínas presentes na superfície do vírus imaturo da dengue são E e M (MODIS et al., 2004; ZHANG et al., 2012).

Com base na análise sorológica, o DENV pode ser diferenciado em quatro sorotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (HENCHAL e PUTNAK, 1990; LEITMEYER et al., 1999). No ano de 2013, foi relatada a descoberta de um

quinto sorotipo (DENV-5), após testes em amostras de sangue de um agricultor com sintomas de dengue na Malásia (WILDER et al., 2017).

Uma vez infectado por um dos sorotipos, o indivíduo adquire imunidade permanente para aquele sorotipo infectante (imunidade homóloga) e imunidade temporária (imunidade heteróloga) contra os demais sorotipos por cerca de dois a três meses (HALSTEAD, 2003; GUBLER, 1998). O risco de epidemias graves de dengue é relacionado a mudanças na dominância dos sorotipos do vírus e a mudanças no estado imune da população (OCAZIONEZ et al., 2007). No entanto, uma alternativa que explica a fisiopatologia da dengue grave é a emergente disseminação de cepas virulentas originadas como parte de um processo evolutivo (RICO et al., 1997, BARCELOS et al., 2008, LEITMEYER et al., 1999).

Diferentes genótipos ou linhagens (vírus altamente relacionados na sequência de nucleotídeos) têm sido identificados para cada sorotipo, demonstrando a extensa variabilidade genética dos sorotipos da dengue. Do ponto de vista evolutivo, apenas genótipos bem adaptados aos humanos e ao vetor são mantidos. Os genótipos asiáticos de DENV-2 e DENV-3 são considerados os mais associados aos quadros graves (LANCIOTTI et al., 1994; LEITMEYER, 1999).

O vírus e a proteína viral NS1 estão presentes no sangue dos pacientes durante a fase aguda da doença. Alta viremia por NS1 tem sido associada a quadros clínicos mais graves (VAUGHN et al., 2000; LIBRATY et al., 2002). A detecção da proteína viral NS1 também tem sido utilizada como forma de confirmação da doença (SIMMONS et al., 2012).

Quando o vírus é introduzido em populações susceptíveis, as taxas de ataque são altas pela susceptibilidade da população. Como as infecções secundárias aumentam o risco de casos graves, áreas com transmissões concorrentes ou simultâneas de diferentes sorotipos virais apresentam maior frequência de casos de dengue com complicações e formas hemorrágicas (SANGKAWIBHA et al., 1984; BARCELOS et al., 2008).

3.3.2 Vírus da chikungunya (CHIKV)

O CHIKV é um vírus da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus* que pertence ao complexo *Semliki Forest virus* (POWERS et al., 2001), que por sua vez, contém aproximadamente 30 espécies, que provavelmente divergiram há alguns milhares de anos (HARLEY et al., 2001; POWERS et al., 2001). Alguns *Alphavirus* não são patogênicos para humanos, enquanto outros são altamente infecciosos, ocasionando doenças de amplo espectro clínico (leve a grave) (ROSS, 1956).

Estes vírus podem ser divididos em dois grupos: vírus do novo mundo e vírus do velho mundo (PETERS e DALRYMPLE, 1990; RULLI et al., 2005). Estes dois grupos evoluíram e tomaram formas distintas de interagir com seus respectivos hospedeiros e diferem em sua patogenicidade, tecido e tropismo celular, citotoxicidade e interferência com a indução de vírus na resposta imune. O CHIKV foi inicialmente detectado na África, como uma espécie enzoótica, cuja transmissão envolvia primatas não humanos, sendo posteriormente verificado no ciclo humano-vetor-humano, e tendo como vetores no ambiente urbano os mosquitos do gênero *Aedes* (WEAVER et al., 2014).

O CHIKV tem RNA de senso positivo, é encapsulado, esférico e de cadeia simples, apresentando genoma de 12 kb. É constituído por quatro proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4) (POWERS et al., 2001; ISSAC et al., 2014), as quais participam na replicação do RNA viral e da produção de RNA mensageiro (RNAm) subgenômico, que codifica, por sua vez, as cinco proteínas estruturais (C, E3, E2, 6K e E1) (ABRAHAM, 2016).

A análise filogenética revelou que os genótipos das cepas de CHIKV foram identificados em quatro linhagens: Genótipo da África Ocidental (WA) genótipo do Leste-Centro-África do Sul (ECSA) genótipo da Ásia e genótipo do Oceano Indiano (TSETSARKIN et al., 2011; LO PRESTI et al., 2014).

Estas análises filogenéticas do CHIKV em escala genômica revelam emergências independentes de epidemias e o genótipo da Ásia tem sido o principal responsável pela doença nas ilhas do Caribe e nas Américas Central e do Sul (MORRISON, 2014; LEPARC et al., 2014). No entanto, recentemente foi reportada a presença do genótipo ECSA no Brasil (NUNES et al., 2015).

3.4 Vetores de arbovírus

Os mosquitos do gênero *Aedes*, subgênero *Stegomyia* incluem 128 espécies (GAFFIGAN et al., 2015), sendo a maioria encontrada nos países localizados geograficamente na região tropical e subtropical no mundo, e algumas espécies se encontram adaptadas às condições urbanas (CHRISTOPHERS, 1962). Os vetores *Ae. Aegypti* e *Ae. albopictus* são considerados transmissores primário e secundário, respectivamente, responsáveis pela disseminação de vírus com importante significado para a saúde pública, incluindo o da dengue (DENV), febre amarela (YFV), chikungunya (CHIKV), zika (ZIKV) entre outros (GUBLER, 2004; FIGUEREIDO & FIGUEREIDO, 2014; PAHO 2017). A transmissão entre humanos é o principal ciclo mantenedor destas doenças (SIMMONS et al., 2012).

O ciclo de vida do *Ae. aegypti* e do *Ae. albopictus*, passa pelas fases de ovo, larva (quatro estádios larvários), pupa até chegar à fase adulta (POWELL e TABACHNICK, 2013; KRAEMER et al., 2015). Os mosquitos adquirem o vírus de um hospedeiro virêmico. As fêmeas são as únicas a se alimentar de sangue, de onde obtém proteínas para a maturação dos ovócitos, e têm predileção pela espécie humana, portanto são as únicas a veicular os vírus em humanos (BRAGA, 2007; COSTA et al., 2009).

Após um período de incubação médio de dez dias para se tornar infectante (período de incubação extrínseca), o mosquito torna-se capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro susceptível (DONALISIO e GLASSER, 2002). Em humanos picados por um mosquito infectado, os sintomas da doença tipicamente aparecem após um período de incubação intrínseco médio de três a sete dias (intervalo de um a doze dias) (Figura 7) (POWERS, 2001; CDC, 2013, MS, 2014).

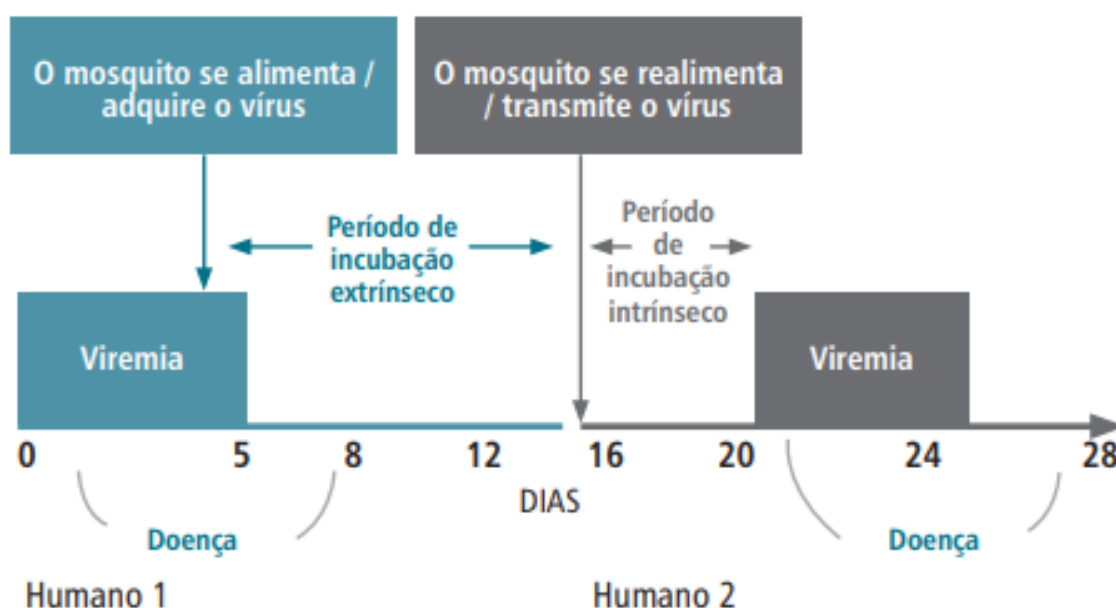


Figura 7: Períodos de incubação intrínseca e extrínseca do vírus da dengue e da chikungunya. Fonte: Adaptado de *Centres for Disease Control and Prevention (CDC)* e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2011).

3.5 Manifestações clínicas das arboviroses

3.5.1 Dengue

3.5.1.1 Fisiopatologia e manejo

A dengue é uma doença infecciosa sistêmica (PEREZ et al., 1998). Os pacientes que adquirem a doença pela primeira vez (“infecção primária”) desenvolvem imunidade homóloga, isto é, permanente para um mesmo sorotipo. Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente por dois a três meses, para os demais sorotipos. Embora casos graves possam ocorrer, as infecções primárias são frequentemente assintomáticas ou oligossintomáticas (MATHEW e ROTHMAN, 2008).

Os casos que evoluem para a gravidade (formas hemorrágicas) acontecem numa nova exposição (infecção secundária) (HALSTEAD et al., 2003). Os pacientes ficam permanentemente protegidos contra o sorotipo que causou a primeira infecção, mas essa imunidade é um fator predisponente para desenvolver doença grave quando são infectados por um sorotipo diferente (HALSTEAD, 2003). Para isso, também deve-se considerar a existência de comorbidades, idade do indivíduo, características

genéticas do paciente, além da virulência da cepa (WHITEHORN e SIMMONS, 2011).

Após o período de incubação intrínseca os sintomas se iniciam de forma abrupta com febre e manifestações inespecíficas, incluindo dor em áreas características do corpo: cefaleia frontal grave, dor retro-orbital, dor óssea, mialgia e artralgia; além de erupção maculopapular (GUZMAN e KOURI, 1996, PAHO, 2016). Três fases fisiopatológicas da evolução clínica da doença são identificadas (febril, crítica e de recuperação), como descritas a seguir (Figura 8) (WHO, 2009; YIP, 2014; MALLHI et al., 2015).

1) Fase febril: o indivíduo apresenta febre alta e repentina, que pode ser bifásica com duração de dois a sete dias, acompanhada de rubor facial, eritema, dor generalizada no corpo, mialgia, artralgia cefaleia e dor retro-orbitária (RIGAU et al., 1998). Alguns pacientes podem ter odinofagia e hiperemia na faringe e conjuntiva. Desordens gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e evacuações líquidas) são comuns. Na fase inicial febril pode ser difícil distinguir clinicamente a dengue de outras doenças febris (CAMPAGNA et al., 2006). O início do estágio febril é indistinguível entre casos de dengue e aqueles que posteriormente evoluem para dengue grave (CAO et al., 2002; BANDYOPADHYAY et al., 2006). A bradicardia é comum nesta fase, pois a febre não aumenta substancialmente a frequência cardíaca (LATEEF et al., 2007).

2) Fase crítica: em alguns pacientes nos primeiros três a sete dias da doença, a temperatura cai e há um aumento da permeabilidade capilar, com crescentes níveis de hematócrito (SRIKIATKHACHORN et al., 2007). O extravasamento de plasma marca o início da fase crítica, que dura de 24 a 48 horas e pode estar associado à hemorragia da mucosa nasal (epistaxe) e da gengiva (gengivorragia), bem como sangramento transvaginal em mulheres em idade fértil (metrorragia ou hipermenorreia) (SRIKIATKHACHORN et al., 2007). Não há provas de que o vírus infecta as células endoteliais (SIMMONS et al., 2012) e somente foram encontradas mudanças inespecíficas em estudos histopatológicos de caráter microvascular (LEONG et al., 2007). O fenômeno da permeabilidade microvascular e mecanismos trombo-regulatórios sugere uma interrupção transitória da função da membrana do glicocálice endotelial (MICHEL e CURRY, 1999).

Em 15% a 20% de formas atípicas, a leucopenia pode se apresentar com neutropenia e linfocitose, seguida por uma rápida diminuição na contagem de plaquetas, que precede o extravasamento de plasma (KALAYANAROOJ et al., 1997). Neste ponto, os pacientes sem um grande aumento na permeabilidade capilar melhoram, enquanto aqueles com maior permeabilidade capilar podem piorar, como resultado da perda de volume de plasma. Como sinais iniciais de alarme, destacam-se o hipoperfusão tecidual, choque hipovolêmico e derrame seroso (derrame pleural e ascite), que podem ser detectados clinicamente dependendo do grau de perda de plasma e volume de líquidos administrados (COLBERT et al., 2007).

A progressão da intensidade do extravasamento de plasma é refletida também em aumento progressivo dos níveis de hematócrito. Isso pode impactar a hemodinâmica do paciente que, em um primeiro momento, pode durar horas e ser expressa em pressão arterial alterada, estreitando o pulso diferencial, acompanhada por taquicardia e outros sinais iniciais de choque, sem queda da pressão arterial. Entre as crianças é mais importante determinar alterações do estado mental (irritabilidade ou letargia) e taquipneia, além da taquicardia (RIGAU et al., 2001; MARTINEZ et al., 2008).

Num segundo estágio, o paciente pode ter descompensação hemodinâmica com queda da pressão sistólica, pressão arterial média e choque, que podem ser agravados pela presença de alteração miocárdica em alguns pacientes. O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido por extravasamento e, em geral, é precedido por sinais de alerta. A temperatura do corpo pode estar abaixo do normal, levando o paciente ao período de choque. Se este for prolongado ou recorrente, produz hipoperfusão de órgãos, com hipóxia e assim leva a coagulopatia, síndrome de resposta inflamatória sistêmica e lesão de múltiplos órgãos (COLBERT et al., 2007).

Assim, o paciente pode evoluir para hemorragia grave que causa diminuição do hematócrito, leucocitose e agravamento do estado de choque. As hemorragias nesta fase afetam principalmente a região digestiva (hematêmese, melena), mas também podem afetar os pulmões, sistema nervoso central ou qualquer outro órgão. Alguns pacientes por ação direta do vírus e apoptose podem apresentar encefalite, hepatite,

miocardite e nefrite. Anteriormente aqueles que foram descritos como casos atípicos, podem apresentar dano grave aos órgãos (MARTINEZ et al., 2008).

O rim, pulmões e intestinos também podem sofrer danos da mesma causa, bem como o pâncreas, embora ainda haja pouca informação disponível sobre o impacto naquele último órgão (NAIR et al., 2005; BARRETO et al., 2007). Pacientes que melhoram após a queda da febre são considerados casos de dengue sem sinais de alarme. No final da fase febril, alguns pacientes podem evoluir para a fase crítica. Nesse caso, deverão ser avaliados nos pacientes os sinais de alarme e alterações no hemograma completo para detectar o início da fase crítica (MENDEZ e GONZÁLEZ, 2003).

3) Fase de recuperação: quando o paciente sobrevive à fase crítica, ele vai para a fase de recuperação que é caracterizada por uma reabsorção gradual do líquido extravasado, que retorna do compartimento extravascular para o compartimento intravascular. Esta fase de reabsorção de líquidos pode durar de 48 a 72 horas. Nestes casos, há melhora do estado geral, o apetite é recuperado, os sintomas gastrointestinais melhoram, o estado hemodinâmico é estabilizado e a diurese aumenta. Algumas vezes pode haver uma erupção tardia chamada "ilhas brancas no mar vermelho" acompanhada de prurido generalizado (MENDEZ e GONZALEZ, 2003). Durante esse estágio, os doentes podem apresentar bradicardia sinusal e alterações eletrocardiográficas (LATEEF et al., 2007).

Neste mesmo tempo o hematócrito vai se estabilizando ou pode ser menor devido ao efeito de diluição causada pelo líquido reabsorvido. Normalmente, o número de glóbulos brancos começa a subir com aumento de neutrófilos e diminuição de linfócitos (OLIVEIRA et al., 2009). A recuperação do número de plaquetas é geralmente posterior à de glóbulos brancos. O número de plaquetas circulantes aumenta rapidamente na fase de recuperação e, ao contrário de outras doenças, mantêm a sua atividade funcional eficiente (MARTINEZ et al., 2008).

Sofrimento respiratório, derrame pleural e ascite podem ocorrer a qualquer momento durante a fase crítica ou de recuperação, associados à administração rápida e excessiva de fluidos intravenosos. Esse fenômeno também pode ocorrer em pacientes com comprometimento renal, miocárdico ou pulmonar devido à dengue ou naqueles com nefropatia ou cardiomiopatia e representa a principal causa de

insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar (PHILLIPS et al., 2009; PAHO, 2016).

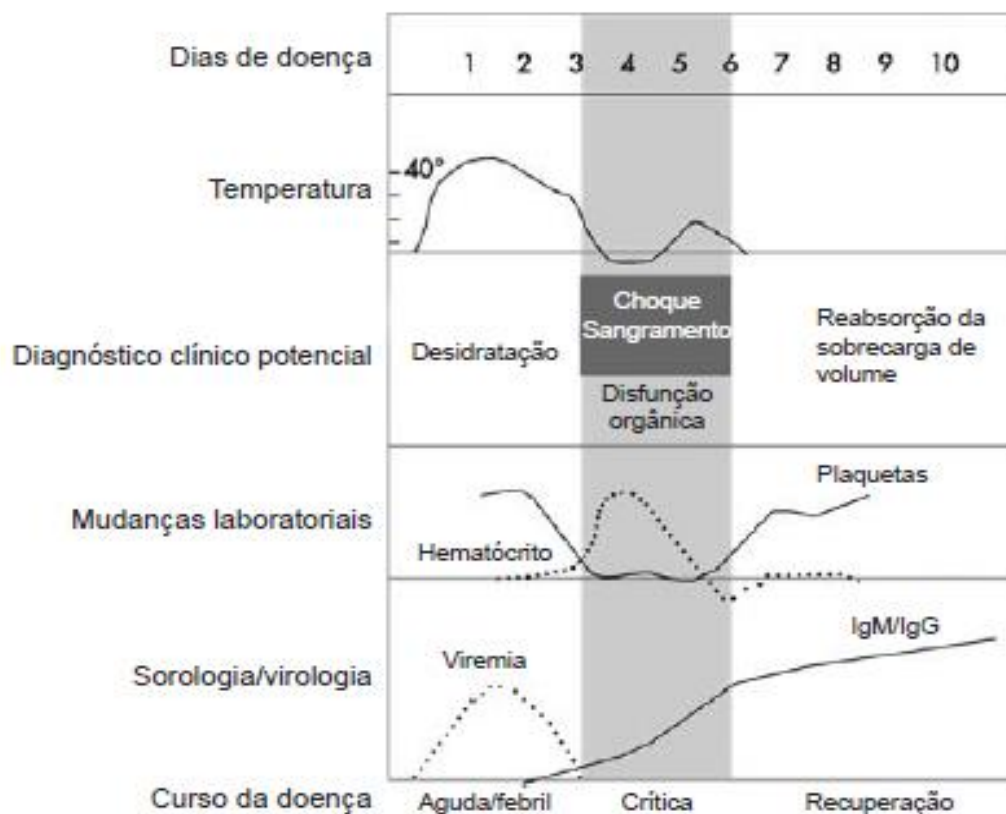


Figura 8: Fases de evolução da dengue. Fonte: Adaptado de WHO, 2009.

3.5.1.2 Classificação

A dengue é responsável por uma ampla gama de manifestações clínicas que vai desde uma doença aguda semelhante à gripe autolimitada, até formas graves com manifestações hemorrágicas, caracterizadas por extravasamento de plasma, que pode evoluir para hipovolemia e choque (síndrome do choque da dengue) com alteração da circulação (GUZMAN et al., 1984; GUBLER, 1998; MCBRIDE e BIELEFELDT, 2000; WHO, 2009). No entanto, as mudanças observadas nas manifestações clínicas no que diz respeito à gravidade da doença ao longo das epidemias em todo o mundo, fizeram com que houvesse uma redefinição da classificação de acordo com a presença de sinais de alarme (WHO, 2009).

A partir do ano de 2009 foi atualizada a classificação pela Organização Mundial da Saúde considerando duas categorias: dengue (sem sinais de alarme e com sinais de alarme) e dengue grave (Figura 9) (WHO, 2009). Essa classificação surgiu das críticas e discrepâncias observadas na classificação anterior, nas categorias: febre da dengue e febre hemorrágica da dengue, com seus quatro graus de gravidade (WHO, 1997), tendo em vista que não permitia classificar um número elevado de casos de dengue confirmados pelo laboratório. Isso foi uma limitação para a vigilância epidemiológica, porque fez pensar, erroneamente, que a gravidade da doença estava relacionada com sangramento e não com o extravasamento de plasma, que é a verdadeira alteração que leva a complicações e morte (DEEN et al., 2006; BANDYOPADHYAY et al., 2006; GUPTA et al., 2010). Somando-se a isso, o diagnóstico na maioria das vezes, era feito quando as complicações já estavam presentes, com conseqüente perda de tempo no emprego de um tratamento (NARVAEZ et al., 2001).

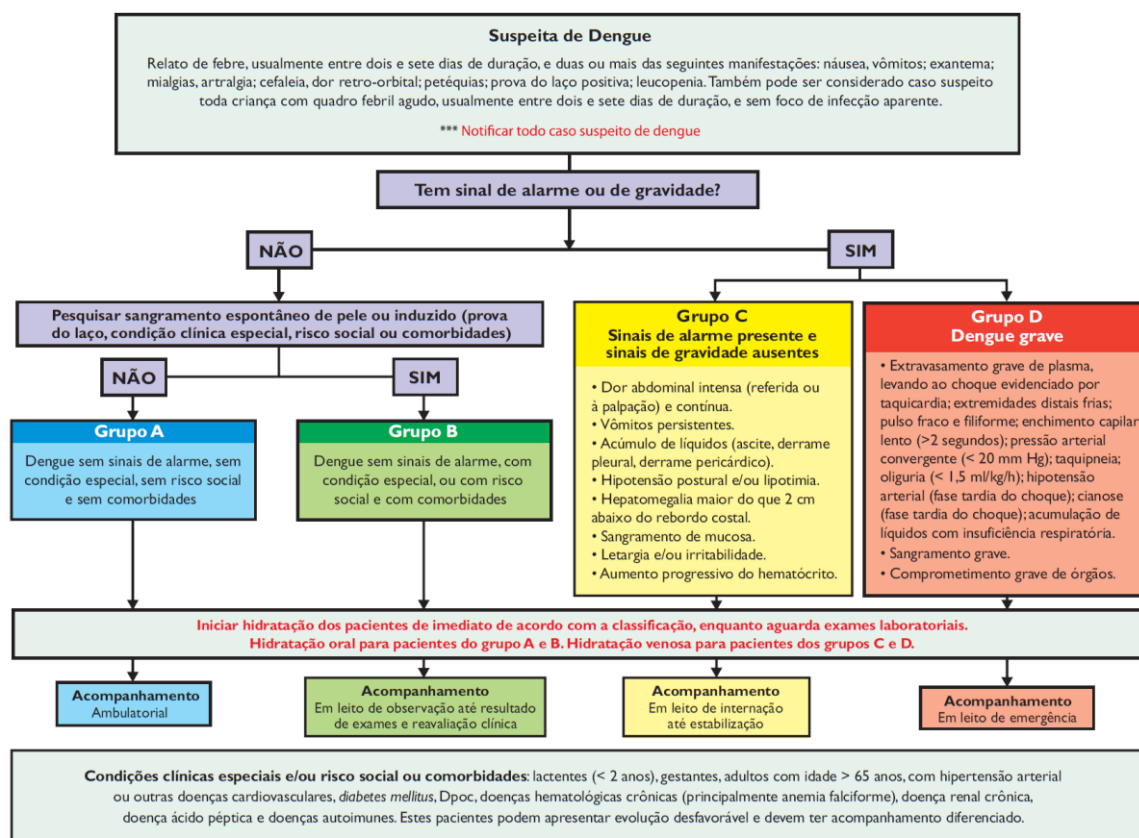


Figura 9: Fluxograma para classificação de risco da dengue. Fonte: Ministério da Saúde do Brasil (2016).

3.5.2 Chikungunya

3.5.2.1 Fisiopatologia e manejo

Do ponto de vista clínico, os *Alphavirus* são subdivididos em dois grupos: 1) vírus associados com encefalites (predominantemente vírus encontrados no Novo Mundo) e 2) vírus associados com poliartrite e erupção cutânea (predominantemente vírus encontrados no Velho Mundo) (POWERS, 2001; WEAVER e REISEN, 2009;). Embora o CHIKV seja um membro dos *Alphavirus* artritogênicos, durante surtos no ano 2006 foram documentados casos de meningoencefalite (principalmente em recém-nascidos) e doença hemorrágica (GERARDIN et al., 2008), indicando que estes sinais são sequelas importantes da infecção aguda por este vírus (WEAVER e REISEN, 2009). Ao contrário dos *Alphavirus* encefalogênicos típicos, que infectam neurônios, o CHIKV parece infectar os estromas do sistema nervoso central e, em particular, o revestimento do plexo coroide (WEAVER e REISEN, 2009).

Depois do primeiro ciclo de replicação do CHIKV, há uma resposta imune do hospedeiro (KAM et al., 2009), mas o vírus vai para tecido linfóide (gânglios linfáticos e baço), e em seguida se dissemina para o fígado, articulações e cérebro, presumivelmente através do sangue (TALARMIN et al., 2007; COUDERC et al., 2008). A replicação em outros tecidos leva à fase virêmica da doença, quando os mosquitos ao picarem o doente, adquirem o vírus e podem transmitir a doença (Figura 10). A inflamação decorrente da infecção pelo CHIKV tem consequências para a proliferação e função de osteoblastos e osteoclastos, o que pode contribuir aos efeitos crônicos da chikungunya. Várias das citocinas associadas à infecção, como TNF- α , IL-6 e IL-1, também promovem a atividade dos osteoclastos e têm sido associadas à osteoclastogênese (CHEN et al., 2015).

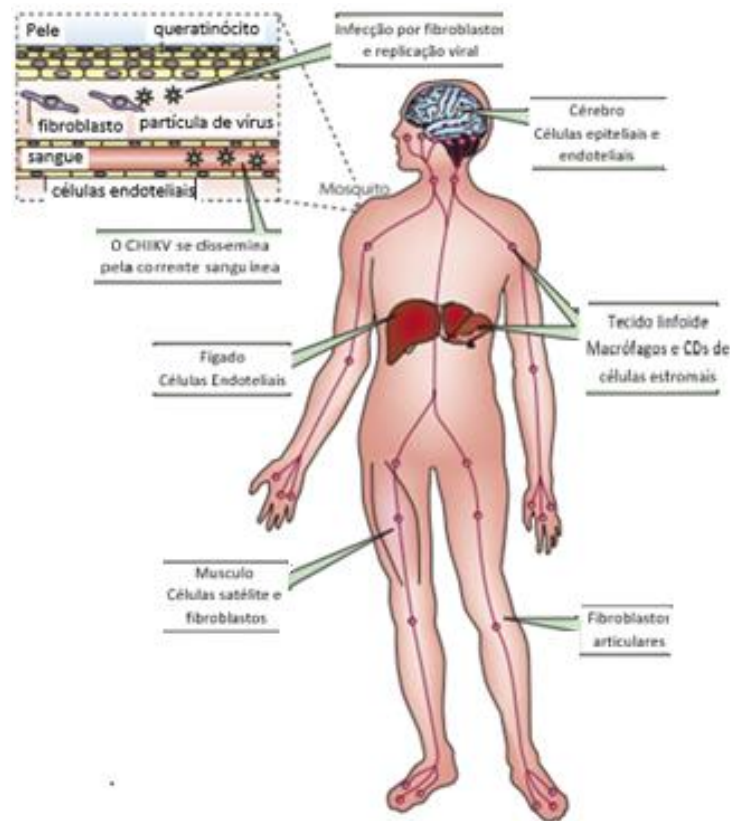


Figura 10: Disseminação do vírus da chikungunya no homem. Fonte: Instituto Pasteur (2010).

3.5.2.2 Classificação

A chikungunya uma vez adquirida pelo homem pode apresentar três fases clínicas (PAHO, 2011; BORGHERIN et al., 2007; STAIKOWSKY et al., 2009; PIALOUX et al., 2007), como descritas a seguir:

- 1) Fase aguda: tem duração de três a 10 dias e é caracterizada por febre de início súbito (tipicamente maior que 39°C), podendo durar até uma semana. Além disso, ocorre dor articular intensa comumente simétrica frequentemente nas mãos e nos pés, mas que pode afetar articulações mais proximais. Outros sinais e sintomas podem incluir cefaleia, dor difusa nas costas, mialgia, náusea, vômito, poliartrite, erupção cutânea, caracterizada por erupções tipicamente maculopapulares, envolvendo o tronco e as extremidades e conjuntivite (STAIKOWSKY et al., 2009).
- 2) Fase subaguda: tem duração de dez dias a três meses, sendo que após os primeiros dez dias, os pacientes podem sentir melhora da saúde geral e da dor articular. Porém, após este período, uma recaída dos sinais pode ocorrer com alguns pacientes apresentando sintomas reumáticos, que incluem poliartrite distal, exacerbação da dor em articulações e ossos previamente feridos, e tenossinovite hipertrófica subaguda nos punhos e tornozelos. Isso é muito comum entre dois e três meses após o início da doença. Alguns pacientes também podem desenvolver distúrbios vasculares periféricos, sintomas depressivos, cansaço geral e fraqueza (CDC, 2011).
- 3) Fase crônica: tem duração de três meses a três anos. Os sintomas mais comuns persistentes são as articulações afetadas durante os estágios agudos. Alguns indivíduos desenvolvem artropatia ou artrite semelhante à artrite reumatoide ou artrite psoriática, outros sintomas da fase crônica da doença podem incluir cansaço e depressão (BORGHERIN et al., 2007).

3.6 Diagnóstico das arboviroses

A circulação de DENV e CHIKV já se estabeleceu firmemente em regiões tropicais e subtropicais sobrepondo-se em áreas endêmicas (OHST et al., 2018). Infecções com cada um desses vírus pode levar a complicações graves e co-

infecções. Portanto, a análise laboratorial desempenha um papel importante para o diagnóstico diferencial, o adequado manejo clínico do paciente, a prevenção e medidas de controle de vetores e até coleta de dados epidemiológicos mais confiáveis (LIU et al., 2018).

3.6.1 Dengue

3.6.1.1 Exames específicos e métodos diagnósticos

Os sintomas iniciais da dengue são inespecíficos e, assim, o diagnóstico definitivo requer confirmação laboratorial. O exame laboratorial é importante porque permite fazer o diagnóstico diferencial da dengue em relação às doenças como rubéola, leptospirose, bem como outras infecções por flavivírus (GUZMAN e KOURI, 1996; CORDEIRO, 2012). O diagnóstico torna-se necessário para confirmação dos casos suspeitos que evoluem para dengue grave e para que seja adotado o manejo clínico adequado da doença (MÉNDEZ e GONZÁLEZ, 2003).

Além disso, o diagnóstico é crucial para fazer a detecção da circulação do vírus, as características das cepas e sorotipos em áreas novas, conhecer a estimativa da incidência e assim contribuir na pesquisa de vacinas (GUZMAN et al., 2003; VAUGHN et al., 2000)

Os critérios clínicos junto com os testes hematológicos de rotina são úteis, para fazer o diagnóstico provável da dengue e avaliar a evolução da doença, pois a progressiva diminuição da contagem de leucócitos (KALAYANAROOJ et al., 1997) e a redução da contagem de plaquetas, com o aumento do hematócrito durante três a sete dias da doença, fazem parte dos critérios de classificação da gravidade (PAHO, 2016). Adicionalmente, a literatura aponta para recentes achados em pacientes com dengue que evidenciaram como novo indicador preditivo para dengue grave, a combinação dos resultados elevados de três fatores: contagem de leucócitos, proteína total e relação entre aspartato aminotransferase/contagem de plaquetas (ZHANG et al., 2018).

A abordagem laboratorial para diagnóstico da dengue pode ser realizada por uma variedade de provas para a detecção do vírus da dengue: pesquisa de anticorpos IgM e IgG, detecção de antígeno não estrutural 1 (NS1), Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), entre outros. A detecção de anticorpos pode ser obtida usando vários ensaios que incluem fixação do

complemento, neutralização, inibição da hemaglutinação (HI), teste imunoenzimático para captura de anticorpos IgM (ELISA) e Ensaios de ELISA em IgG (SHU e HUANGE, 2004).

3.6.2 Chikungunya

3.6.2.1 Exames específicos e métodos diagnósticos

O diagnóstico pode ser retardado devido à possível confusão dos sintomas na fase inicial com outras arboviroses transmitidas pelo mesmo vetor como a dengue ou zika (THIBERVILLE et al., 2013).

A escolha do teste laboratorial adequado se baseia no momento da coleta da amostra em relação ao aparecimento dos sintomas. Os tipos principais de testes de laboratório utilizados são: isolamento do vírus, RT-PCR e sorologia. As amostras coletadas durante a primeira semana após o início dos sintomas devem ser testadas por dois métodos: sorológico (ELISA para pesquisa de anticorpos IgM e IgG) e virológico (RT-PCR e isolamento) (CDC, 2011).

As amostras são geralmente sangue ou soro, mas nos casos neurológicos com características meningoencefalíticas, o líquido cérebro-espinhal também pode ser coletado. Para a detecção do vírus por isolamento e por RT-PCR a partir de tecidos e/ou órgãos a informação é limitada. Na suspeita de casos fatais, a detecção de vírus pode ser testada nas amostras disponíveis (CDC, 2011).

3.7 Diagnóstico diferencial

Nas doenças virais febris dengue e chikungunya, a febre, com ou sem artralgia, é uma manifestação atribuível a muitas outras doenças (KUNO, 2015). Os sintomas podem variar de acordo com outras características clínicas e epidemiológicas, por isso é necessária uma anamnese adequada contemplando o histórico de viagens recentes do paciente a áreas endêmicas para outras doenças, além dos antecedentes de patologias e comorbidades prévias (BOZZA et al., 2019).

Para dengue, apesar da plaquetopenia e da leucopenia estarem mais frequentemente associadas a seu diagnóstico, quando comparada a outras doenças febris agudas, nenhum sinal clínico ou laboratorial isolado é capaz de distinguir esta

arbovirose de outras síndromes febris agudas, já que estas podem apresentar as mesmas manifestações (POTTS e ROTHMAN, 2008).

A chikungunya, pode coexistir com outras doenças infecciosas (ECONOMOPOULOU et al., 2009), algumas delas com exigência de uma conduta medicamentosa específica imediata, como artrite séptica (OPS, 2011). Na epidemiologia atual, o principal diagnóstico diferencial, durante a fase aguda, é a dengue (BRITO et al., 2016). Outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial são malária, leptospirose e artropatias em suas diferentes apresentações (JAVELLE et al., 2015).

Porém, de acordo com os informes epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil e da Colômbia as arboviroses mais acometidas na população são dengue, chikungunya, zika, febre amarela e no caso da Colômbia também a malária (Quadro 1).

Quadro 1: Diagnóstico diferencial das arboviroses mais frequentes no Brasil e na Colômbia.

Sinais esintomas	Dengue	Chikungunya	Zika	Febre Amarela	Malária
Febre*	++	+++	-	+++	+++
Mialgia	++	+	++	+	++
Artralgia	+/-	+++	-	+/-	-
Dor de cabeça	++**	++	+/-	++	++
Exantema	+	++	+++	+	-
Coceira	++	+++	+++	+/-	-
Sangramento	++	+/-	-	+	+
Choque	++	-	+	++	-
Leucopenia	+++	++	+++	++	+
Neutropenia	+++	+	++	++	+
Linfopenia	++	+++	+/-	++	+
Hematócrito elevado	++	-	-	+	-
Trombocitopenia	+++	+	-	++	++
Proteína C reativa	-	++	+	++	-
Eritrossedimentação	-	++	-	+	++

+++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40 a 69%; + = 10 a 39%; +/- = <10%; - = 0%*(> 39 °C ou 102 °F). **Geralmente retro-orbitária. Frequência média de sintomas dos estudos em que as quatro doenças foram diretamente comparadas entre pacientes que solicitaram cuidados de saúde. Fonte: STAPLES et al., 2009; OPAS, 2009; BRITO, 2016.

3.8 Fatores associados à transmissão das arboviroses

A dinâmica da transmissão de DENV e CHIKV depende das interações entre o ambiente, as características da população, do hospedeiro e do vetor (WEARING et al., 2016). A intensidade das interações vai definir a transmissão e a evolução do quadro clínico destas doenças. Os factores associados à ocorrência e manutenção das arboviroses, podem ser divididos nos determinantes, como descritos a seguir:

- 1) Ambientais: mudanças climáticas, como o aquecimento global, que influencia a intensidade e a duração das estações chuvosas, e proporcionam condições favoráveis para a reprodução do vetor (RESTIF e GRAHAM, 2015).
- 2) Socioeconômicos: dados pelo crescimento populacional, aglomerado de pessoas e urbanização descontrolada, que causam o crescimento das cidades, com cinturões de pobreza. Somando-se a isso, uma infraestrutura inadequada e necessidades básicas da população insatisfeitas, especialmente aquelas relacionadas ao abastecimento da água e descarte de resíduos (BEZERRA et al., 2006; TEN et al., 2018).
- 3) Políticos: a falta de políticas públicas e recursos econômicos para melhorar as condições socioeconômicas e educacionais da população e sustentar um programa preventivo e que ofereça cobertura clínica, adequados serviços de saúde, programas de controle entomológicos, comunicação social e controle ambiental (PILLAY et al., 2014).
- 4) Vetoriais: os fatores anteriores trazem consigo um aumento de surtos pela proliferação de mosquitos transmissores desses arbovírus (NGUYEN et al., 2013).
- 5) Virais: a circulação dos diferentes sorotipos da dengue impacta na ocorrência dos casos graves (TEN et al., 2018).
- 6) Individuais: antecedentes pessoais como sexo, idade, grau de imunidade, condições de saúde específicas e deslocamento do paciente na fase virêmica podem expandir a doença, por isso são fatores associados a doenças virais (KHOR et al., 2011).

3.9 Prevenção e controle

3.9.1 Controle das arboviroses

A busca de novas ferramentas que melhorem as medidas estratégicas de controle vetorial dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, associada à vigilância epidemiológica, e o desenvolvimento de vacinas, são os desafios no controle da transmissão destas doenças nos países endêmicos no mundo (TAUIL, 2006; PAHO, 2016). Como o programa de controle vetorial pretende melhorar a eficiência das ações preventivas, faz-se necessário conhecer a biologia dos vetores, a transmissão e a morbidade das doenças (PAHO, 2016). Nesse sentido a sugestão é fazer as

intervenções destes determinantes de acordo com as especificidades locais (MS/Brasil, 2012).

O controle mecânico consiste na adoção de práticas capazes de impedir a procriação do vetor (TAUIL, 2006), eliminar os criadouros ou reduzir o contato do mosquito com o homem. As principais atividades de controle mecânico envolvem a proteção, a destruição ou a destinação adequada de criadouros, drenagem de reservatórios e instalação de telas em portas e janelas, além do uso de repelentes (MANRIQUE et al., 2015; MS, 2016; WHO, 2016).

O controle químico consiste no uso de substâncias para matar larvas e insetos adultos, que podem ser neurotóxicos, análogos de hormônio juvenil e inibidores de síntese de quitina (BRAGA e VALLE, 2007), e é recomendado mediante uso racional e seguro para o meio ambiente e para a população, complementar às ações de vigilância e manejo ambiental, devido à possibilidade de seleção de vetores resistentes aos produtos e da geração de impactos ambientais (RITCHIE et al., 2010).

O controle biológico corresponde ao uso de parasitas, patógenos ou predadores naturais para o controle de populações do vetor, tais como *Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI) que atua como larvicida pela produção de endotoxinas proteicas que ao serem ingeridas pelas provocam sua morte (SIMMONS et al., 2012). Outras opções disponíveis de predadores são os peixes larvívoros (SHULSE et al., 2013; MANRIQUE et al., 2015), e invertebrados aquáticos (predadores naturais) que comem as larvas e pupas. Não há evidências de que esses métodos isolados possam impactar na redução da população vetorial da dengue em longo prazo (BRAGA e VALLE, 2007; BOYCE et al., 2013).

Além disso, têm sido utilizadas bactérias simbiotes como a *Wolbachia*, capazes de reduzir o tempo de vida de um mosquito adulto, pois estas produzem incompatibilidade citoplasmática completa, o que resulta em uma progênie estéril e assim reduz a transmissão do vírus da dengue pelo mosquito vetor de forma natural e autossustentável (DUTRA et al., 2015).

Abordagem eco-bio-social, com diferentes mecanismos de ação, tais como medidas sociais, monitoramento seletivo da infestação, dispersão de inseticidas, são aliados dos agentes de controle químico e biológico e procedimentos moleculares do controle do mosquito (WHO, 2012; LIMA et al., 2015).

O mapeamento do risco, utiliza estatísticas espaciais locais, capazes de identificar as áreas que apresentam aumento para transmissão das arboviroses em determinados territórios (LACON et al., 2014).

Estão sendo empregados com êxito de forma experimental, os mosquitos dispersores de inseticidas, que consistem em atrair as fêmeas do *Aedes* até pequenos recipientes, chamados de “estações de disseminação”, tratados com o inseticida piriproxifeno. Nas estações de disseminação, as micropartículas do inseticida em pó grudam no corpo do mosquito e são levadas por eles até os criadouros por um raio de até 400 metros. Quando as fêmeas pousam nos reservatórios para ovipor, as partículas do inseticida são deixadas por elas na água, e assim os reservatórios passam a ser letais para as larvas dos mosquitos (DEVINE et al., 2009; ABAD et al., 2015).

As estratégias genéticas também estão sendo desenvolvidas para o controle de vetores, e geralmente são divididas em duas etapas. A primeira etapa consiste em reduzir ou mesmo eliminar espécies de mosquitos por meio do desenvolvimento de genes letais ou capazes de tornar os insetos estéreis. A segunda etapa envolve a transformação ou substituição da população, pela introdução de um gene efetor para reduzir ou bloquear a transmissão da doença na população selvagem (CARVALHO et al., 2014) reduzindo o risco de picadas e a transmissão da doença (HARRIS et al., 2012).

3.9.2 Vacinas contra as arboviroses

A busca de uma alternativa de prevenção pela vacinação para dengue teve início em 1929. Entretanto seu desenvolvimento naquela época fora impossibilitado, pelo conhecimento incompleto da patogênese da doença, e pela necessidade de criar, simultaneamente, uma vacina que levasse a uma resposta imune efetiva (HADINEGORO et al., 2015; GESSNER e HALSEY, 2017).

A partir da realização de 24 ensaios clínicos em 15 países do mundo, entre eles cinco na região das Américas (Colômbia, Brasil, México, Puerto Rico e Honduras), entre outubro de 2005 e fevereiro de 2014, com participantes de intervalo de idade de 12 meses a 60 anos (CAPEADING et al., 2014; VILLAR et al., 2015), permitiu-se em 2016, o ingresso no mercado, de uma vacina tetravalente recombinante, que se encontra em fase clínica III, distribuída pelo laboratório farmacológico *Sanofi Pasteur*

(PLENNEVAUX et al., 2018). A vacina é indicada na prevenção da dengue causada pelos quatro sorotipos do vírus em pré-adolescentes, adolescentes e adultos de 19 a 45 anos que vivem em áreas endêmicas. Sua aplicação foi proposta em três doses (VILLAR et al., 2015). A referida vacina possui eficácia de 60% na prevenção de formas mais leves da dengue, e de 93% quando se refere aos casos de dengue grave (hemorrágica) (ARREDONDO et al., 2017).

No entanto, um novo estudo está mostrando que a eficácia de uma vacina contra dengue pode variar se o indivíduo apresentou a doença anteriormente (GESSNER e HALSEY, 2017).

Em relação à chikungunya, não existe vacina comercialmente disponível para humanos contra o vírus causador (CHATTOPADHYAY et al., 2018). Atualmente, uma vacina em fase experimental de desenvolvimento, bivalente e de dose única para o CHIKV e para o ZIKV, baseia-se num vírus da estomatite vesicular quimérico (VSV) (LAWSON et al., 1995; SAHADEO et al., 2017). Esta vacina induziu respostas de anticorpos neutralizantes para CHIKV e ZIKV em camundongos de tipo selvagem. Uma única dose protegeu contra infecção tanto com CHIKV como com ZIKV (CHATTOPADHYAY et al., 2018).

As arboviroses, como a dengue e a chikungunya, são um crescente problema de saúde pública no mundo principalmente pelo potencial de dispersão, pela capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros, pela possibilidade de causar epidemias extensas, pela susceptibilidade universal e pela ocorrência de grande número de casos graves, com acometimento neurológico, articular e hemorrágico (DONALISIO et al., 2017). O impacto destas doenças na morbidade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, por esse motivo, estudos sobre o desenvolvimento de vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle devem ser encorajados.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar as características clínicas e epidemiológicas de dengue e chikungunya na Colômbia e no Estado de Minas Gerais nos anos de 2010 a 2016.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar a distribuição espacial da dengue grave, em relação aos fatores associados à mortalidade na Colômbia nos anos de 2010 e 2016.
- Realizar análise espacial e temporal da propagação da epidemia de chikungunya na Colômbia nos anos de 2014 a 2016.
- Descrever a tendência temporal e caracterização clínica da dengue considerando a entrada de chikungunya no estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2010 e 2016.
- Analisar a emergência da chikungunya e da zika num município endêmico para dengue no Estado de Minas Gerais, Brasil nos anos de 2015 a 2017.

5 METODOLOGIA

5.1 Área de estudo

5.1.1 Colômbia

A Colômbia é um país com área territorial de 1.138.914 Km², sendo este o segundo maior da América do Sul. É o terceiro país mais populoso da América Latina, com população estimada em 48.905.033 habitantes, e densidade demográfica de 43,10 habitantes/Km². A Colômbia está localizada na região noroeste da América do Sul, e faz fronteira a leste com Venezuela e Brasil; ao sul com Equador e Peru; ao norte com o Mar do Caribe; ao noroeste com o Panamá; e a oeste com o Oceano Pacífico (DANE, 2016).

Possui cinco regiões naturais, de acordo com os diferentes relevos, ecossistemas e climas: Amazônia, Andina, Caribe, Insular e Orinoco. O território colombiano é subdividido pelo Departamento Administrativo Nacional de Estatística (DANE) em 32 departamentos, chamados Entidades Territoriais: Amazonas, Antioquia, Arauca, Atlântico, Bolívar, Boyaca, Caldas, Caquetá, Casanare, Cauca, Cesar, Choco, Córdoba, Cundinamarca, Guainia, Guajira, Guaviare, Huila, Magdalena, Meta, Nariño, Norte de Santander, Putumayo, Quíndio, Risaralda, San Andrés, Santander, Sucre, Tolima, Valle do Cauca, Vaupes e Vichada, e o distrito e capital Bogotá (Figura 11). Por sua vez, os departamentos são divididos em 1.122 municípios (DANE, 2016).



Figura 11: Mapa da Colômbia, evidenciando a divisão dos 32 departamentos do país. Fonte: DANE (2016).

5.1.2 Estado de Minas Gerais (Brasil)

O Estado de Minas Gerais é uma das 27 unidades federativas do Brasil, sendo o quarto estado com a maior área territorial, apresentando 586.521,24 Km². O Estado também é o segundo em número de habitantes com população estimada de 21.119.536 em 2017, e densidade demográfica de 33,41 habitantes/Km² (IBGE, 2018).

Está localizado na Região Sudeste do país. Limita-se ao sul e sudoeste com o Estado de São Paulo, a oeste com o Mato Grosso do Sul, a noroeste

com Goiás e Distrito Federal, a norte e nordeste com a Bahia, a leste com o Espírito Santo e a sudeste com o Rio de Janeiro (IBGE, 2018). Seu território está composto por 853 municípios, e é subdividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões: Campo das Vertentes, Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas, Oeste de Minas, Sul e Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce e Zona da Mata (Figura 12) (IBGE 2016).

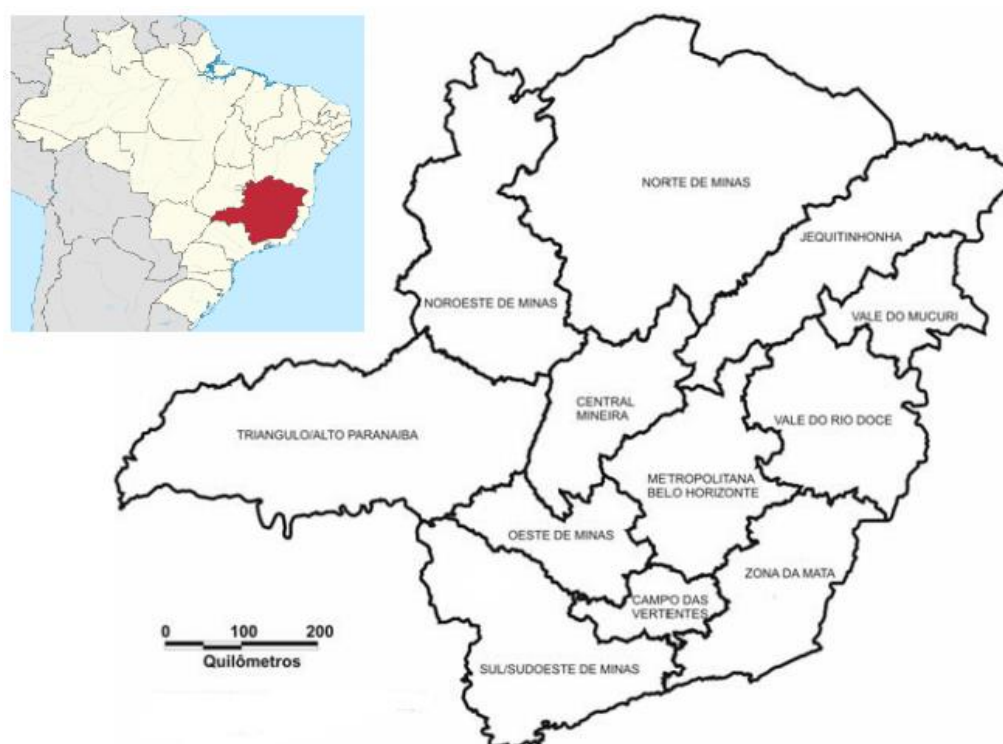


Figura 12: Mapa de Minas Gerais, evidenciado a divisão do estado em 12 mesorregiões. Fonte: Governo do Estado de Minas Gerais, GEOMINAS (1996).

5.2 Tipo de estudo

O primeiro capítulo trata-se de um estudo ecológico de séries temporais dos casos confirmados de dengue (dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave e óbitos para dengue) e chikungunya e de um estudo descritivo das características clínicas de dengue que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Estado de Minas Gerais no período de 2010 a 2016. O segundo capítulo é um estudo ecológico para analisar a distribuição espacial dos casos de chikungunya registrados no Sistema de Vigilância Epidemiológica da

Colômbia entre 2014 e 2016. O terceiro capítulo é um estudo ecológico para avaliar a distribuição espacial da dengue grave e um estudo de coorte histórica para avaliar os fatores associados à mortalidade na Colômbia nos anos de 2010 e 2016. O quarto capítulo é um estudo longitudinal de série de casos que analisa a emergência da chikungunya e da zika num município endêmico para dengue no Estado de Minas Gerais, Brasil, nos anos de 2015 a 2017.

5.3 Fonte de dados

5.3.1 Dengue

A dengue é um evento de saúde pública de notificação obrigatória na Colômbia e no Brasil, feita por meio de uma ficha específica de investigação preenchida por profissionais de saúde ou responsável pelo serviço assistencial que presta o primeiro atendimento ao paciente com suspeita ou confirmação de dengue, que serve de fonte de dados para o SIVIGILA na Colômbia e SINAN no Brasil. Nesta ficha, os conteúdos se referem a informações sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça, ocupação, endereço de residência, zona e unidade de saúde notificadora), dados clínicos (data do início dos sintomas, data das notificações e manifestações clínicas – sinais e sintomas) e dados laboratoriais (contagem de leucócitos, hematócrito, plaquetas, IgM, PCR, isolamento viral e histopatologia). Além destes, outros dados são acrescentados ao sistema de informação em saúde, como antecedentes de dengue do paciente, deslocamento nos últimos 15 dias, hospitalização, conclusão do caso e óbitos (INS, 2016; SES/MG, 2016).

5.3.1.1 Colômbia

No período de estudo, houve duas versões das fichas de notificação para a dengue no SIVIGILA (Anexo 1A e 1B).

- 1) Versão REG-R02.001.4020-003 V:00 AÑO 2010:
 - a) Dengue – Código INS: 210;
 - b) Dengue Grave – Código INS: 220;
 - c) Mortalidade por dengue – Código INS: 580.

2) Versão REG-R02 versão FOR-R02.0000-003 V:04 AÑO 2015:

- a) Dengue – Código INS: 210;
- b) Dengue grave – Código INS: 220;
- c) Mortalidade por dengue – Código INS: 580.

Além disso, passou a ter vigência a partir do ano de 2014 no país, a nova definição de caso para esta doença que passou de dengue clássica (com e sem sinais de alarme) para dengue e dengue com sinais de alarme; e dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque por dengue para dengue grave (OPAS, 2009) (Quadro 2).

Quadro 2: Classificação final de casos de dengue na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Definições de casos de dengue na Colômbia entre 2010 e 2014	Definições de casos de dengue na Colômbia* em 2015 e 2016
Dengue clássico	Dengue sem sinal de alarme
Dengue com sinais de alarme	Dengue com sinais de alarme
Febre hemorrágica da dengue	Dengue grave
Síndrome de choque por dengue	
Miocardite por dengue	
Encefalite por dengue	
Hepatite por dengue	
Outras complicações	
Óbito por dengue	Óbito por dengue

*Atualmente vigente.

Com relação às manifestações clínicas (sinais e sintomas) foram unificadas as informações coletadas nas bases de dados, de acordo com a definição de caso exposto anteriormente. Porém, alguns deles estão agrupados em estados fisiopatológicos:

- 1) Sangramento (hemorragia) das mucosas: epistaxe, gengivorragia;
- 2) Acúmulo de líquidos: edema pulmonar;
- 3) Fragilidade capilar: prova de laço positiva;

- 4) Extravasamento de plasma:
 - a) Hemoconcentração: aumento do hematócrito por idade e sexo >10%;
 - b) Derrame seroso: derrame pleural, ascite;
- 5) Comprometimento hemodinâmico: hemoptise, hematemese, metrorragia e melenas;
- 6) Dano de órgão: miocardite, encefalite, hepatite (alteração das transaminases > 1.000); colecistite alitiásica; e insuficiência renal (alteração de nitrogênio – BUN) e creatinina, até > 2 mg/dL em um paciente com função renal normal).

Além disso, foram incluídos a partir do ano de 2015 os sinais de sonolência, irritabilidade e hipotermia (SIVIGILA, 2010; 2015).

Sobre a conduta de hospitalização, a coleta de informações das fichas de notificação possui variáveis específicas. Portanto, foi necessário padronizá-las para que os resultados fossem organizados em um banco de dados único, como está descrito no Quadro 3.

Quadro 3: Conduta adotada para os casos de dengue direcionados ou não para hospitalização na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Hospitalização	Conduta
	Hospitalização em pisos
Sim	Hospitalização na UTI
	Remissão para Hospitalização
Não	Ambulatório
	Observação
Ignorado	Em branco

UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

Sobre a conduta de hospitalização, a ficha para coleta de informações possuía as variáveis sim, não e ignorado.

5.3.1.2 Estado de Minas Gerais (Brasil)

No período de estudo, houve duas versões das fichas de notificação para estas doenças no SINAN (Anexo 2A e 2B).

- 1) Versão NET, 2010-2013:
 - a) Dengue Sinan NET/ Sinan online, SVS, 01/11/2009.

- 2) Versão NET, 2014-2016:
 - a) Chikungunya/Dengue Sinan Online, SVS, 14/03/2016.

Adicionalmente, passou a ser vigente a partir do ano de 2014 no país, adotada pelo Estado de Minas Gerais, a nova definição de caso para esta doença que passou de dengue clássica para dengue. Foi acrescentada a classificação de dengue com sinais de alarme, e a classificação de dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque por dengue foram agrupadas em dengue grave (OMS, 2009) (Quadro 4).

Quadro 4: Classificação final de casos de dengue no Brasil, 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Definições de casos de dengue no Estado de Minas Gerais entre 2010 e 2013	Definições de casos de dengue no Estado de Minas Gerais* entre 2014 e 2016
Dengue Clássico	Dengue
	Dengue com sinais de alarme
Dengue com complicações ^a	Dengue grave
Febre hemorrágica do dengue	
Síndrome de choque por dengue	
Óbito por dengue	Óbito pelo agravo ^{**}

^acomplicações: alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetas < 50.000, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria < 1.000; *atualmente vigente; ** agravo: dengue.

Com relação às manifestações clínicas (sinais e sintomas), foi unificada a informação coletada nas bases de dados, de acordo com a definição de caso exposta anteriormente. Porém, algumas destas manifestações estão agrupadas em estados fisiopatológicos:

- 1) Sangramento (hemorragia) das mucosas: epistaxe, gengivorragia;
- 2) Acúmulo de líquidos: edema pulmonar;
- 3) Fragilidade capilar: prova de laço e petéquias;
- 4) Extravasamento grave de plasma:
 - a) Versão NET, 2010-2013: hemoconcentração, derrame cavitário e hipoproteinemia;
 - b) Versão NET, 2014-2016: pulso débil ou indetectável, pressão arterial convergente $\leq 20\text{mm/mHg}$, tempo de enchimento capilar, acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória, taquicardia, extremidades frias, hipotensão arterial na fase tardia, aumento do hematócrito;
- 5) Sangramento grave: metrorragia, hematúria, sangramento do sistema nervoso central (SNC), sangramento gastrointestinal (hematemese e melenas);
- 6) Comprometimento grave de órgãos: miocardite, insuficiência hepática (alteração das transaminases AST/ALT > 1000), alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória.

Além disso, a ficha de notificação versão NET, 2010-2013, forneceu informações dos critérios de classificação das formas de febre hemorrágica e choque por dengue em quatro categorias, de acordo com o grau de gravidade:

- 1) Grau I: febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- 2) Grau II: além das manifestações constantes do grau I, somam-se hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);
- 3) Grau III: colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- 4) Grau IV: choque profundo com ausência da pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

Sobre a conduta de hospitalização, a ficha para coleta de informações possuía as variáveis sim, não e ignorado.

Com respeito aos dados referentes à circulação dos sorotipos virais, estes foram oriundos do banco de dados do laboratório de referência estadual, Fundação Ezequiel Dias (FUNED), que realiza todos os exames para isolamento viral. O

Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é um sistema informatizado, disponibilizado pelo Ministério da Saúde para os laboratórios públicos de todos os estados brasileiros que realizam exames de notificação compulsória, de média e alta complexidades e que permite o cadastro de amostras, informações e disponibilização de resultados via web (FUNED, 2018).

5.3.2 Chikungunya

5.3.2.1 Colômbia

A chikungunya é um evento de saúde pública de notificação obrigatória na Colômbia e no Brasil. Na Colômbia, é feita por meio de duas fichas específicas de investigação da doença que serve de fonte de dados para o SIVIGILA (Anexo 3A e 3B) (INS, 2016).

1) Versão FOR-R02.0000-068 V:00 AÑO: 2016

a) Chikungunya - Código INS 217.

Dados básicos de notificação individual.

2) Versão FOR-R02.0000-002 V:04 AÑO 2015:

a) Morbidade por EDA - Código INS: 998;

b) Varicela coletiva - Código INS: 830;

c) Evento sem estabelecer - Código INS: 900;

d) Chikungunya - Código INS: 910.

Dados básicos de notificação coletiva, para casos confirmados pela clínica das áreas onde a circulação do vírus já foi confirmada (IQEN, 2014).

Sobre os grupos de idade, a coleta de informações das fichas de notificação possui variáveis específicas. Portanto, foi necessário padronizá-las para que os resultados fossem organizados em um banco de dados único, como está descrito no Quadro 5.

Quadro 5: Grupos de idade para os casos da chikungunya na Colômbia, 2014 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Faixa etária	Grupo de idade*	Critério **
0 a 4 anos	1	Menor de 1 ano
	2	1 a 4 anos
5 a 14 anos	3	De 5 a 9 anos
	4	De 10 a 14 anos
15 a 29 anos	5	De 15 a 19 anos
	6	De 20 a 24 anos
	7	De 25 a 29 anos
30 a 49 anos	8	De 30 a 34 anos
	9	De 35 a 39 anos
	10	De 40 a 44 anos
	11	De 45 a 49 anos
50 a 64 anos	12	De 50 a 54 anos
	13	De 55 a 59 anos
	14	De 60 a 64 anos
65 anos ou mais	15	De 65 a 69 anos
	16	De 70 a 74 anos
	17	De 75 a 79 anos
	18	80 anos e mais

*Ficha de notificação coletiva (código 910); **Critérios referentes ao grupo de idade.

5.3.2.2 Estado de Minas Gerais

No Estado de Minas Gerais, Brasil, as informações foram coletadas por meio da ficha de notificação atualizada da dengue versão NET, 2014-2016 no SINAN, Chikungunya/Dengue Sinan Online, SVS, 14/03/2016, fazendo inclusão dos casos com classificação final da doença chikungunya.

Nas fichas da Colômbia e do Estado de Minas Gerais, os conteúdos se referem a informações sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça, ocupação, endereço de residência, zona e unidade de saúde notificadora), dados clínicos (data do início dos sintomas, data das notificações) e dados laboratoriais testes sorológicos (IgM para o vírus da Chikungunya). Além destes, outros dados são

acrescidos ao sistema de informação em saúde, como deslocamento nos últimos 15 dias, hospitalização e conclusão do caso.

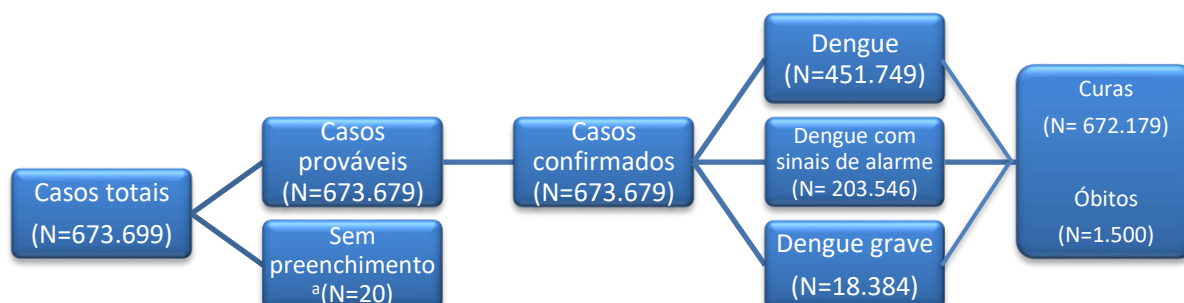
Para reunir os dados coletados das duas doenças em um banco organizado a partir das diferentes versões do SIVIGILA na Colômbia e do SINAN no Estado de Minas Gerais, e por convenção internacional, a variável tempo para fins de vigilância epidemiológica foi quantificada para cada ano, por meio do número de casos por semana epidemiológica (SE). Cada semana epidemiológica tinha início no domingo (às 00h00) e término no sábado seguinte (às 23h59). Dessa forma, foram consideradas 52 SE por ano, (OPAS, 2009; OPAS, 2016). Nesse contexto, foi necessário unificar as bases de dados gerando um banco de dados com a mesma interpretação de classificação final, para sua análise. Foram utilizados os programas Microsoft Office Excel 2013 e Access 2016.

5.4 População de estudo

5.4.1 Dengue

5.4.1.1 Colômbia

No período de 2010 a 2016, foram notificados no SIVIGILA 673.679 casos classificados como confirmados para as formas clínicas da doença (dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave). Destes, 672.179 (99,7%) evoluíram para cura e 1.500 (0,3%) para óbito (Figura 13).

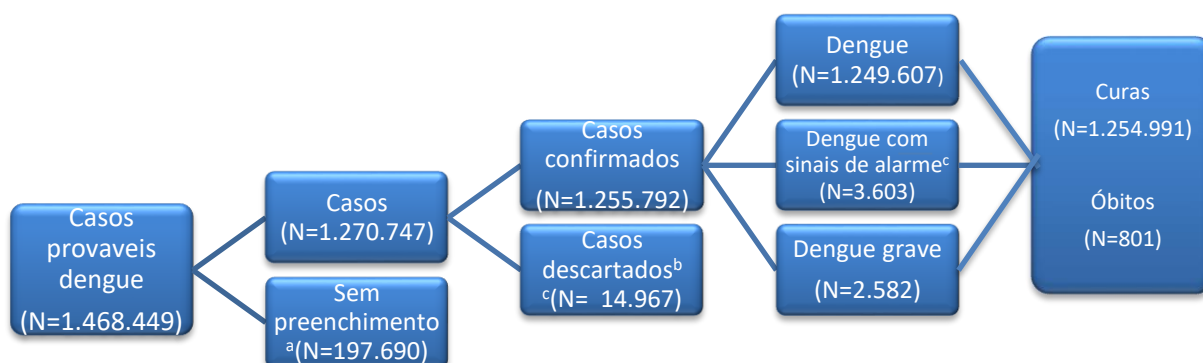


^aNotificações sem preenchimento e/ou descartados: casos eliminados do estudo. Data de acesso ao banco de dados: 16 de janeiro de 2017.

Figura 13: Fluxograma da população analisada para as notificações de dengue na Colômbia, no período de 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

5.4.1.2 Estado de Minas Gerais, Brasil.

No período de 2010 a 2016, foram notificados no SINAN 1.468.449 casos prováveis, dentre os quais 197.690 (13,5%) referiram-se a casos sem preenchimento e 1.270.747 (86,5%) foram classificados como casos para dengue. Destes, 14.967 (1,2%) casos foram descartados pelo critério laboratorial. Portanto, 1.255.792 (98,8%) casos confirmados pelo critério laboratorial e clínico-Epidemiológico foram utilizados no presente estudo, para as formas clínicas da doença (dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave). Desses casos confirmados, 1.254.991 (99,9%) evoluíram para cura e 801 (0,1%) para óbito por dengue (Figura 14).



^aSem preenchimento [numeral 10,11,12 e 8 na variável da classificação final da ficha de notificação Dengue-Versão NET (2010-2013 / 2014-2016)]; casos eliminados do estudo; ^bCasos descartados pelo critério laboratorial; ^cCasos detectados pela notificação feita a partir do ano de 2014 até 2016; Data de acesso ao banco de dados: 3 de outubro de 2017.

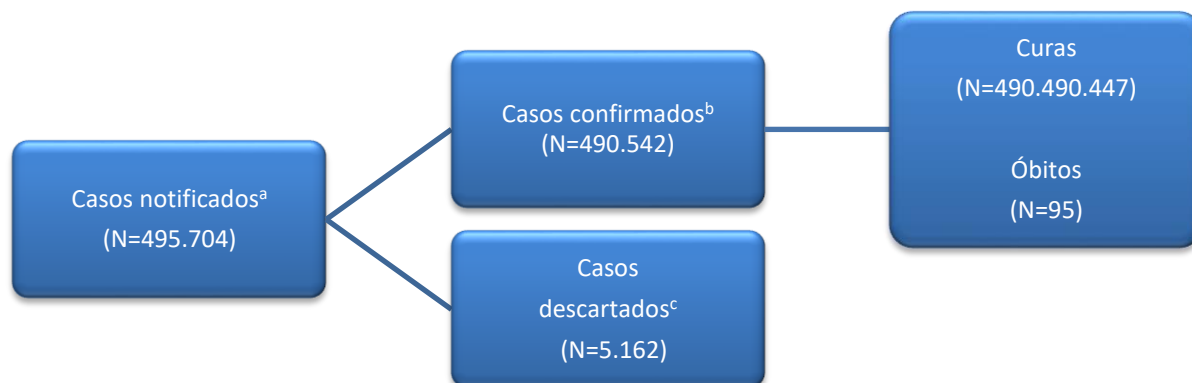
Figura 14: Fluxograma da população analisada para as notificações de dengue no Estado de Minas Gerais, no período de 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

5.4.2 Chikungunya

5.4.2.1 Colômbia

No período de 2014 a 2016, foram coletados por notificação individual e coletiva no SIVIGILA 495.704 casos, dentre os quais 5.162 casos (1,0%) foram eliminados por ausência de informação ou erro de digitação e 490.542 (99%) casos foram confirmados. Portanto, para o presente estudo foram utilizados somente os casos

confirmados para as formas clínicas da chikungunya (N = 490.542 casos). Dos casos confirmados, 490.447 (99,9%) evoluíram para cura e 95 (0,1%) para óbito (Figura 15).



^a Casos notificados: pela coleta individual e coletiva; ^b Casos confirmados pelo critério clínico epidemiológico ou laboratorial ^c Casos sem preenchimento ou erro de digitação. Data de acesso ao banco de dados: 16 de janeiro de 2017.

Figura 15: Fluxograma da população analisada para as notificações da chikungunya na Colômbia, no período de 2014 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

5.4.2.2 Estado de Minas Gerais

No período de 2014 a 2016, foram notificados no SINAN 507 casos prováveis de chikungunya e destes, 243 (47,9%) casos evoluíram para cura, um (0,2%) caso para óbito e 263 (51,8%) casos tiveram evolução desconhecida (Figura 16).



^a Desconhecido: notificações sem preenchimento da evolução clínica. Data de acesso ao banco de dados: 3 de outubro de 2017.

Figura 16: Fluxograma da população analisada para as notificações de chikungunya no Estado de Minas Gerais, no período de 2014 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

5.5 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE nº. 67501317.7.0000.5149. Parecer nº. 2.093.010) (Anexo 4) e aprovado pelo acordo de transferência de informação assinado entre a Universidade Federal de Minas Gerais e o Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. Os dados foram analisados considerando-se o anonimato dos pacientes (Anexo 5).

6 RESULTADOS

6.1 Capítulo 1

Análise espacial e fatores associados ao óbito por dengue grave na Colômbia: 2010 a 2016

Resumo

Introdução: O território colombiano, com regiões tropicais e subtropicais, propicia a propagação da dengue, que atualmente é um problema crescente de saúde pública, pelas altas taxas de incidência, as complicações clínicas e a letalidade por dengue grave. O objetivo foi analisar a distribuição temporal e espacial da dengue grave e avaliar os fatores associados ao óbito da dengue grave na Colômbia entre os anos de 2010 e 2016. **Métodos:** (1) Estudo ecológico com análise da distribuição temporal e espacial dos casos confirmados de dengue grave. (2) Estudo de coorte histórica para avaliar os fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao óbito por dengue grave. A fonte de informação foram os casos registrados da dengue grave, nos anos de 2010 até 2016 no SIVIGILA. **Resultados:** Dos 18.384 casos confirmados da dengue grave, 1.500 casos (8,2%) evoluíram ao óbito. De acordo com as taxas de incidência de casos para dengue grave por 100.000 habitantes, configuraram-se epidêmicos os anos 2010, 2013 e 2016 (34,8; 14,1; e 8,8 casos respectivamente), com a alternância dos períodos interepidêmicos entre 2011 a 2012, e de 2014 a 2015. Na análise espacial, foram detectados 34 municípios com maior impacto de mortalidade. Os fatores associados ao óbito por dengue grave ($p < 0,05$) incluíram residentes no município com população menor de 100.000 habitantes, população do sexo masculino, idade de 6 a 14 anos e 65 anos ou mais, aumento do hematócrito, edema pulmonar, choque, miocardite, alteração da consciência, insuficiência hepática, hospitalização, casos confirmados pelo laboratório e casos classificados como DH/SSD. **Conclusão:** Foi analisada a dinâmica de expansão temporal e espacial da dengue grave e identificados fatores com maior potencial de aumentar a gravidade desta doença. Os resultados podem fornecer ferramentas estratégicas de intervenção e controle da doença.

Palavras-chave: Dengue, análise espacial, temporalidade óbito.

Introdução

A dengue é uma doença de transmissão vetorial, causada pelo *Dengue virus* (DENV), um vírus que pertence ao gênero *Flavivirus*, à família *Flaviviridae* (HALSTEAD 1970; WHO, 2009; FERREIRA e LIMA, 2018), e apresenta quatro sorotipos antigenicamente distintos (DENV - 1, 2, 3, e 4) (HALSTEAD 1970; WHO, 2009; SHIHADA et al., 2017; SHRIVASTAVA et al., 2018). A dengue pode se manifestar de forma sintomática ou assintomática, com percentual de pacientes sem sintomatologia, estimado entre 29% e 56% (WHO, 2009). Formas graves da doença são caracterizadas por manifestações hemorrágicas que levam à síndrome de choque por dengue, comprometimento de órgão (coração, rim, fígado ou cérebro), bem como alterações hemodinâmicas capazes de evoluir para o óbito (HALSTEAD, 1970; SIMMONS et al., 2012; WHO, 2015).

A dengue é um problema de saúde pública, devido ao comportamento epidêmico e rápida propagação em regiões tropicais e subtropicais (MURRAY et al., 2013). Também tem sido responsável, por perdas de anos saudáveis de vida de pessoas de todas as faixas etárias em diferentes regiões do mundo (STANAWAY et al., 2016; MIRANDA DE ARAÚJO et al, 2017).

Estimativas da World Health Organization (WHO, 2018) apontam que a doença está presente em 128 países, com a ocorrência anual de 390 milhões de casos, dos quais 96 milhões exibem sinais de gravidade. Além disso, esta doença tem sido responsável por aproximadamente 20.000 mortes, em sua maioria, procedentes de países em desenvolvimento (BRADY et al., 2012; WHO, 2018).

Nas últimas duas décadas, tanto a incidência quanto a gravidade da dengue na região das Américas aumentaram de forma considerável. Ciclos epidêmicos têm sido observados a cada três anos com aumento da frequência de casos de dengue grave e mortes durante os anos epidêmicos (SAN MARTIN et al., 2010; STANWAY et al., 2016). Nessa região, surtos de dengue nos anos de 2010, 2013 e 2016 geraram taxas de incidência de 316,2, 321,1 e 224,9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (WHO, 2018). Nos mesmos anos, na região Andina das Américas, a Colômbia foi responsável por 48% das notificações [2010: 485,0; 2013: 321,1; e

2016: 207,6 casos por 100.000 habitantes]. Estes valores foram três vezes maiores do que aqueles notificados em anos interepidêmicos (WHO 2018).

Levando-se em conta o cenário da Colômbia, país endêmico para dengue, o conhecimento dos padrões de distribuição temporal e espacial, permitem caracterizar a dinâmica de transmissão do vírus para identificar as áreas de maior concentração da transmissão (RAMOS et al., 2017). Considerando a classificação clínica proposta pela PAHO/WHO (2016) e a alta taxa de letalidade por dengue grave na Colômbia, é importante avaliar os fatores que aumentam o risco de óbito pela doença. Neste sentido o presente estudo teve como objetivo analisar a distribuição temporal e espacial da dengue grave e avaliar os fatores associados ao óbito por dengue grave na Colômbia entre os anos de 2010 e 2016.

Metodologia

Área de estudo

A Colômbia está localizada na região noroeste da América do Sul, com área territorial de 1.138.914 Km², sendo este o segundo maior país da América do Sul. É o terceiro país mais populoso da América Latina, com população estimada em 48.905.033 habitantes, e densidade demográfica de 43,10 habitantes/Km² (DANE, 2016). O território é subdividido pelo Departamento Administrativo Nacional de Estatística (DANE) em 32 departamentos (entidades territoriais), que por sua vez são divididos em 1.122 municípios (DANE, 2016).

Tipo de estudo e fonte de dados

Foram realizados estudos epidemiológicos ecológico e de coorte histórica para analisar os casos de dengue grave [dengue hemorrágico, choque por dengue, dengue com complicações e dengue grave], registrados no Sistema de Vigilância Epidemiológica (SIVIGILA) da Colômbia de 1º de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2016. No estudo ecológico, analisou-se a distribuição temporal e espacial dos casos confirmados de dengue grave. No estudo de coorte histórica foram avaliados os fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao óbito por dengue grave.

Os casos de dengue foram classificados de acordo com a definição da Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO, 2016). Todos os casos foram confirmados pelo critério clínico, epidemiológico ou laboratorial.

Os casos de dengue com sinais de alarme e dengue grave foram aqueles que apresentaram manifestações clínicas como consequência das seguintes alterações fisiopatológicas: extravasamento de plasma, hemorragia com comprometimento hemodinâmico, choque e dano de órgão (coração, cérebro e rim) (PAHO, 2016).

Os dados foram coletados a partir da informação disponível nas seguintes fontes: fichas de notificação (versão REG-R02.001.4020-003 V:00 AÑO 2010 vigente desde o ano 2010 até o ano 2014, e versão FOR-R02.0000-003 V:04 AÑO 2015), para a coleta de informação dos anos 2015 e 2016; banco de dados da Rede de Laboratório Nacional para a coleta dos resultados de confirmação laboratorial; e dados populacionais dos 1.122 municípios do país, obtidos do Departamento Administrativo Nacional de Estatística (DANE).

Estudo ecológico: análises de séries temporais e espaciais

As bases de dados foram organizadas e unificadas utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2013 (Washington, USA). Em seguida, foram projetados mapas temáticos com as taxas de incidência, letalidade e mortalidade por município, utilizando o software QGIS versão 2.18 (Las Palmas, 2016) para avaliar a distribuição espacial por município considerando os valores mínimo e máximo. Além disso, o software GeoDa versão 1.6.7 (Chicago, 2017) permitiu analisar a autocorrelação espacial, a partir da taxa de mortalidade, calculando o índice de Moran Global (Moran I) e local (LISA) entre os municípios, para os três anos epidêmicos: 2010, 2013 e 2016.

Estudo de coorte histórica: análise dos fatores prognósticos para o óbito por dengue grave

Foram analisadas as seguintes variáveis: (i) sociodemográficas: idade, gênero, município de residência; (ii) manifestações clínicas precoces de gravidade incluindo: extravasamento de plasma (aumento do hematócrito), acumulação de fluidos

(derrame pleural, ascites, edema pulmonar), intervalos do tempo entre o início dos sintomas, hospitalização e morte; (iii) sinais tardios de gravidade: hemorragia com comprometimento hemodinâmico (hemoptises, hematêmeses, melenas), choque, comprometimento de órgãos (miocardites, estado mental deteriorado, insuficiência hepática e renal); (iv) acesso aos serviços e cuidados de saúde: hospitalização, critérios de confirmação (clínica, epidemiológica, laboratorial).

A análise de dados foi realizada utilizando-se o programa Epi-Info versão 7.2 (Atlanta, USA). Inicialmente foram apresentadas as taxas de incidência, mortalidade e letalidade por faixa etária. Foi utilizada análise de regressão logística bivariada em que as variáveis analisadas foram avaliadas de acordo a ocorrência de óbito por dengue grave (sim ou não).

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE nº. 67501317.7.0000.5149. Parecer nº. 2.093.010) e aprovado pelo acordo de transferência de informação assinado entre a Universidade Federal de Minas Gerais e o Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. Os dados foram analisados considerando-se o anonimato dos pacientes.

Resultados

No período de estudo, foram confirmados 673.679 casos da doença, dos quais 451.749 (67,1%) corresponderam à dengue, 203.546 (30,2%) à dengue com sinais de alarme e 18.384 (2,7%) referiram-se à dengue grave. Dos casos graves, 1.500 casos (8,2%) evoluíram para óbito e 16.884 casos (91,8%) para a cura. As maiores taxas de letalidade foram de 15,4%, correspondentes aos anos de 2012 e 2014 como consequência de 88 e 294 óbitos, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Número de casos confirmados de dengue, dengue grave e óbitos por dengue, associados à taxa de letalidade na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Variável	Ano						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Número de casos dengue	157.191	30.721	53.941	125.841	108.224	96.513	101.248
Taxa de incidência casos dengue por 100.000 habitantes	647,5	126,5	222,2	518,3	445,8	397,5	417,0
Número de casos de dengue grave* N (%)	8447 (5,4)	385 (1,3)	573 (1,1)	3434 (2,7)	1903 (1,8)	1494 (1,5)	2148 (2,1)
Taxa de incidência de casos de dengue grave por 100.000 habitantes	34,8	1,6	2,4	14,1	7,8	6,2	8,8
Número de casos de óbito	297	43	88	352	294	155	271
Taxa de letalidade (%)†	3,5	11,2	15,4	10,3	15,4	10,4	12,6

*Casos de dengue grave = dengue hemorrágico (DH) e síndrome de choque por dengue (SSD); N = Número de casos; %=percentagem; †Número de mortes por dengue/ número de casos de dengue grave x 100.

Quanto à distribuição temporal, a Figura 1 apresenta as taxas de incidência, mortalidade e letalidade, por mês dos anos do presente estudo. A distribuição das taxas de incidência para cada 100.000 habitantes para dengue grave, apresentou padrão semelhante nos anos de 2010 e 2016, com decréscimo progressivo. Os demais anos apresentaram taxas de incidência com distribuição heterogênea, sugerindo sazonalidade dos casos graves de dengue, que atingiram o pico no mês de janeiro, exceto nos anos de 2012, 2013 e 2015. As maiores taxas de incidência acumulada foram observadas nos anos de 2010 e 2013, com 29,1 casos por 100.000 habitantes (variação mensal 0,2-5,8) e 11,6 casos por 100.000 habitantes (variação mensal de 0,7-1,3), respectivamente.

Em relação aos anos de estudo, 57,7% dos casos de dengue grave por 100.000 habitantes, estiveram concentradas nos anos de 2010 com 34,8 casos, em 2013 com 14,1 e em 2016 com 8,8. No período analisado, estes anos, foram considerados anos epidêmicos para dengue grave, com a alternância de dois períodos interepidêmicos: de 2011 a 2012, e de 2014 a 2015, respectivamente.

As maiores taxas de mortalidade ocorreram nos anos epidêmicos: em 2016 no mês de janeiro (0,19 por 100.000 habitantes); em 2013 no mês de junho (0,18 por 100.000 habitantes); e em 2010 no mês de maio (0,15 por 100.000 habitantes). As maiores taxas de letalidade da dengue grave foram observadas nos anos de 2016

nos meses de outubro, julho e maio (92,5%; 76,7%; 75,0%, respectivamente), e no ano de 2012 no mês de março (87,8%). Estes mesmos anos apresentaram as maiores taxas de letalidade acumulada sendo de 60,1 e 53,3 para cada um deles, nesta ordem (Figura 1).

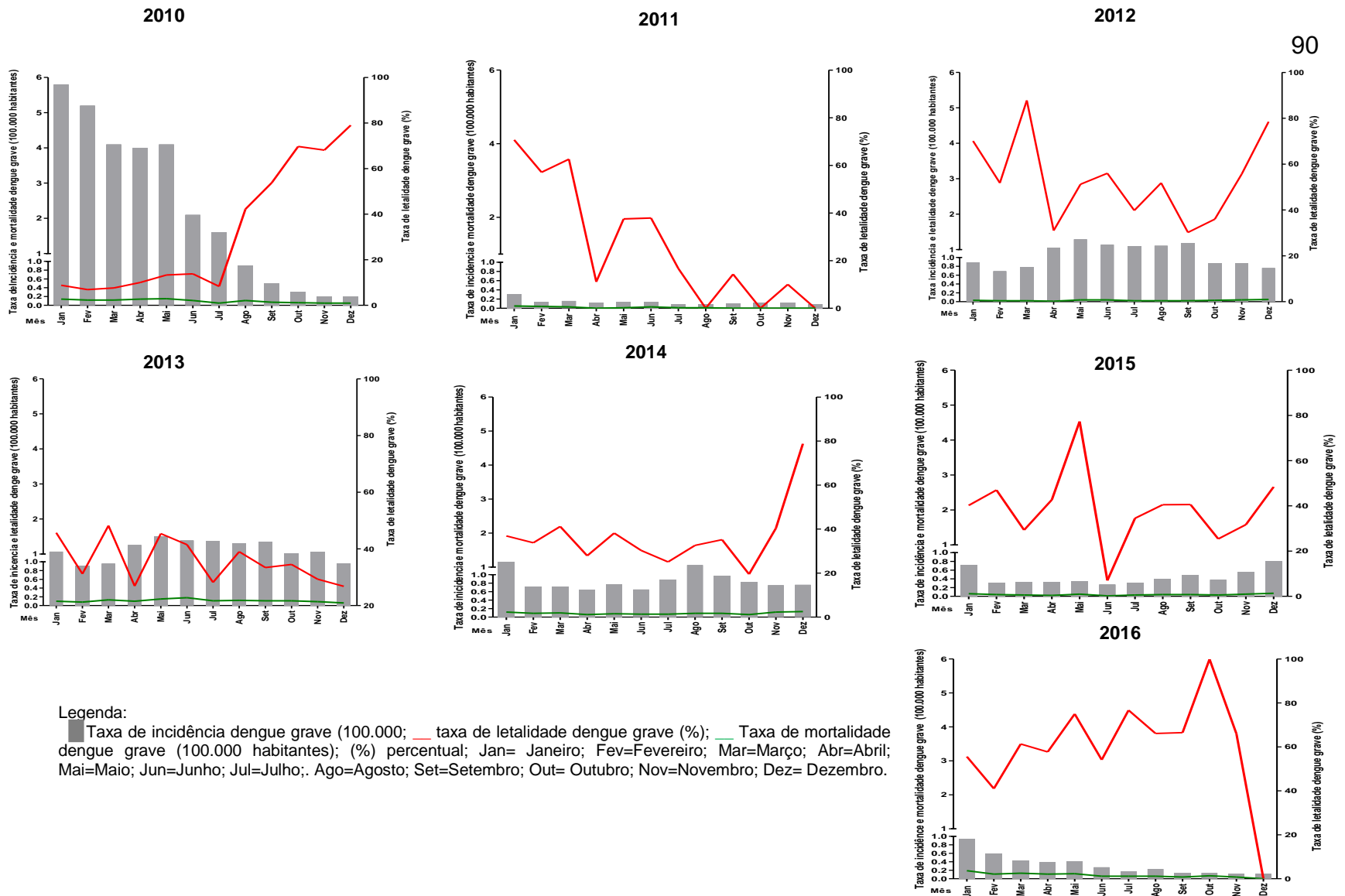


Figura 1: Distribuição da taxa de incidência e mortalidade em relação à taxa de mortalidade e letalidade de dengue grave deacordo ao mês na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte (SIVIGILA) 2016.

Houve uma expansão progressiva da doença ao longo dos anos, afetando 723 municípios (59,1%). As maiores taxas de incidência (>58,3 casos por 100.000 habitantes) ocorreram em 91 municípios no ano de 2010, em 14 no ano de 2013 e em cinco no ano de 2016. Os municípios Galan (Santander), Charala (Santander) e Algeciras (Huila) estiveram presentes entre os de maiores taxas, nos três anos epidêmicos (Figura 2A).

As maiores taxas de letalidade por dengue grave (>67%) foram verificadas em oito municípios no ano de 2010, em 31 municípios no ano de 2013 e em 41 municípios no ano de 2016. Em relação a esta variável, o município de Puerto Gaitan (Meta) esteve presente em dois dos três anos (Figura 2B). As maiores taxas de mortalidade (>19,4 por 100.000 habitantes) foram observadas em 32 municípios no ano de 2010, em sete no ano de 2013 e em três no ano de 2016 (Figura 2C).

As maiores taxas de incidência e mortalidade no mesmo ano epidêmico foram observadas no ano de 2010, em sete municípios: Elias (Huila), Barranca de Upia (Meta), Florencia (Caqueta), Curiti (Santander), Chinacota (Norte de Santander), Vijes (Valle del Cauca) e Villa Garzon (Putumayo); em 2013, em seis municípios: San Jose de Pare (Boyaca), Buenavista (Cordoba), Palmito (Sucre), Carmen de Apicala (Tolima), Ocamonte (Santander) e Piojo (Atlântico); e no ano de 2016 apenas no município de Algeciras (Huila) (Figura 2 A e C).

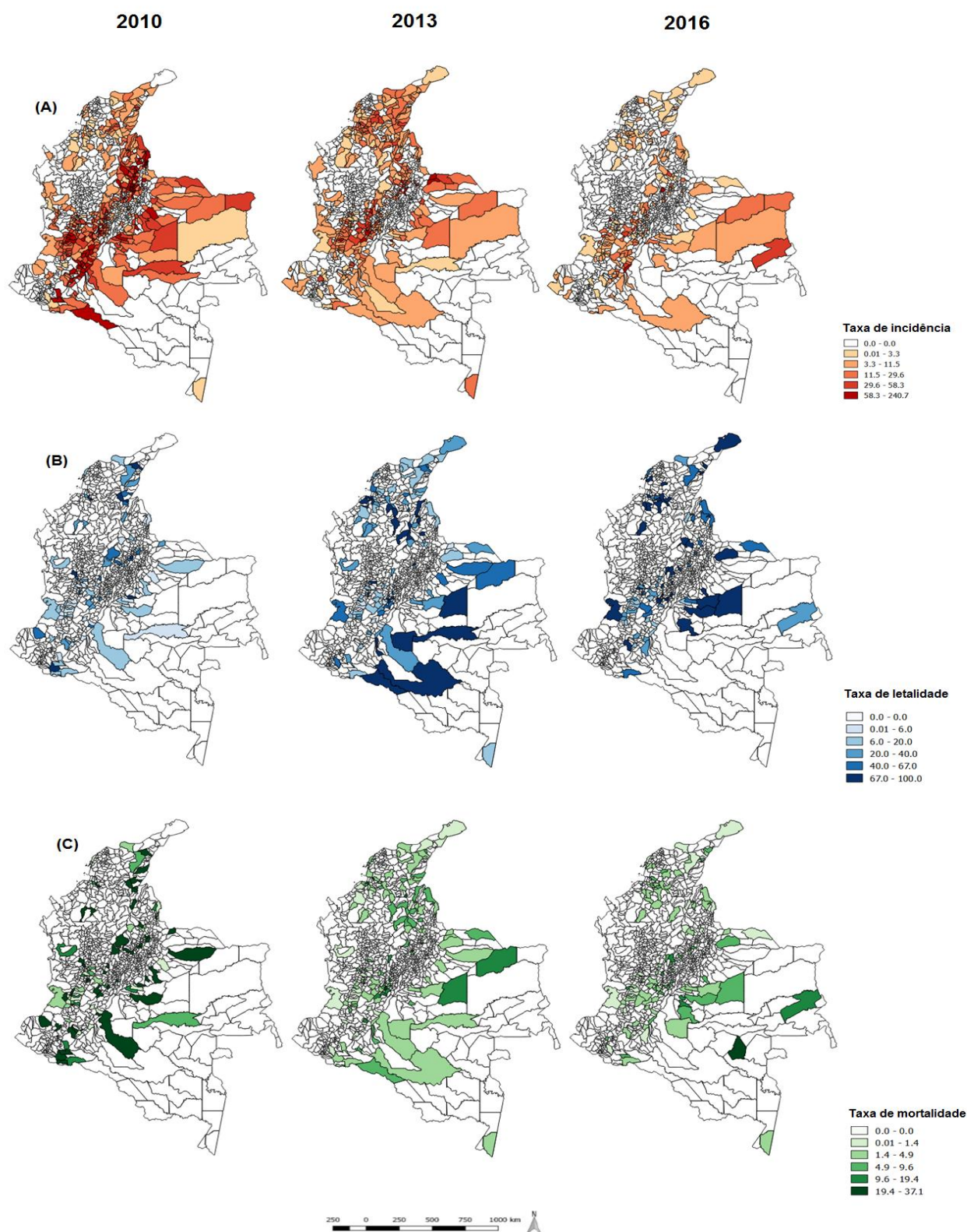


Figura 2: Distribuição geográfica da taxa de incidência por 100.000 habitantes (A), letalidade por 100 habitantes (B) e mortalidade por 100.000 habitantes (C), por dengue grave na Colômbia nos anos epidêmicos de 2010, 2013 e 2016. Fonte: SIVIGILA.

Em relação à autocorrelação espacial global, os coeficientes de Moran I foram de 0,0365 para o ano de 2010, 0,0363 para o ano de 2013 e 0,0102 para o ano de 2016 ($p < 0,05$). A autocorrelação local (LISA) analisou a distribuição espacial da taxa de mortalidade dos municípios de acordo com a localização geográfica (Tabela 2). Foram identificados com associação positiva (Alta- Alta) cinco municípios situados na região Andina no ano de 2010 (Figura 3A). Em 2013, 22 municípios tiveram associação positiva (Alta- Alta) e destes 73% estão localizados na região Andina (Figura 3B). Sete municípios apresentaram associação positiva (Alta- Alta) no ano de 2016 (Figura 3C). Enquanto, aos municípios com associação negativa (Baixa- Alta) foram detectados 98 municípios, e deles 22 (22,4%) apresentaram esta associação em dois destes tres anos analisados, sendo quatro da região Atlântica, 12 da região Andina e seis na região da Orinoquia. Dos municípios com associação (Alta- Baixa) foram detectados 57 municípios e deles dez municípios (17,5%) apresentaram esta associação em dois dos tres anos, sendo seis na região Andina, dois na região da Orinoquia e dois na região Pacífica.

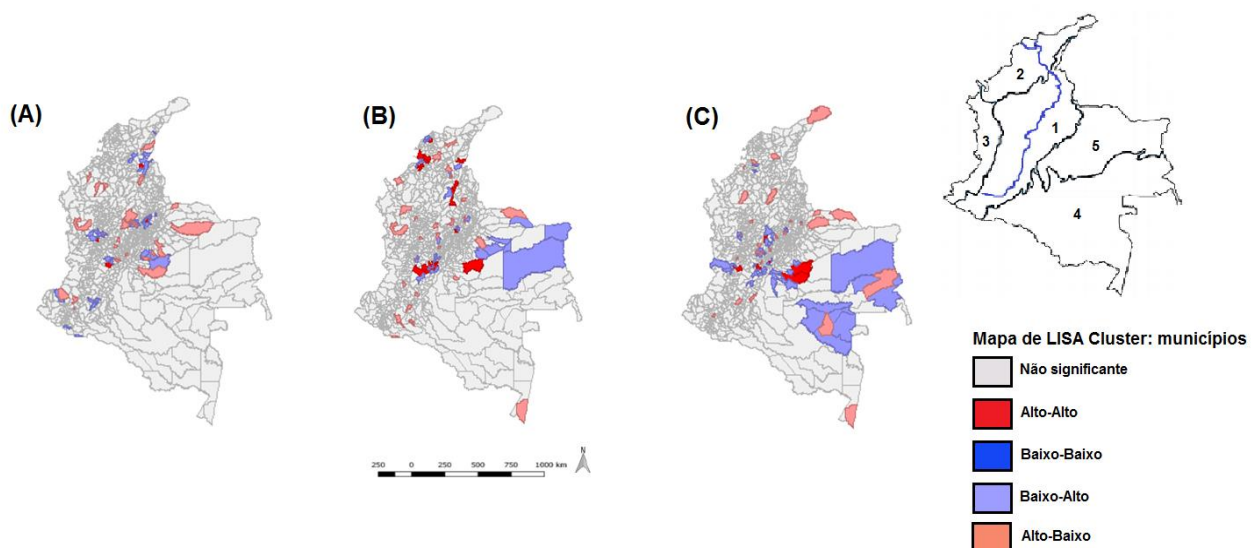


Figura 3: Mapas univariados do cluster (LISA), indicando o agrupamento geográfico (correlação direta), nas taxas de mortalidade por 100.000 habitantes, nos anos de 2010 (A), 2013 (B) e 2016 (C). Fonte: SIVIGILA. No topo à direita são indicadas as regiões do país de acordo com a classificação do Instituto Geográfico Agustín Codazzi. 1. Andina; 2. Caribe; 3. Pacífico; 4. Amazônia e 5. Orinoquia.

Tabela 2: Cluster dos municípios de acordo com a associação espacial local (LISA) pela taxa de mortalidade da dengue grave na Colômbia, nos anos de 2010, 2013 e 2016.

Variáveis da associação espacial	Ano		
	2010	2013	2016
Não significativa	1.041	1.029	1.028
Alto - Alto	5	22	7
Baixo - Baixo	0	0	0
Baixo - Alto	48	39	55
Alto - Baixo	23	27	27

As maiores taxas de incidência da dengue grave ocorreram nos grupos etários de 15 a 49 anos e de 6 a 14 anos, sendo estas 29,3 e 22,2 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. As taxas de letalidade mais altas para dengue grave foram registradas nos grupos etários de idades maiores: 65 anos ou mais (26,1%) e 50 a 64 anos (15,7%). A menor taxa de letalidade foi verificada na faixa etária de 6 a 14 anos de idade (4,1%). A maior taxa de mortalidade foi no grupo de 15 a 49 anos (2,07 por 100.000 habitantes) (Figura 4).

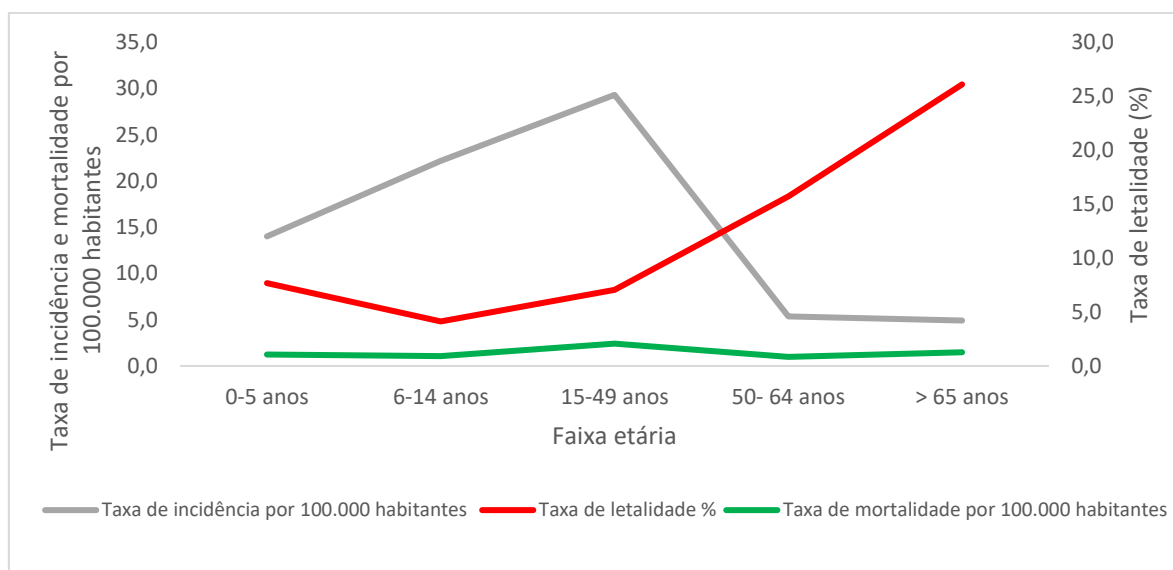


Figura 4: Distribuição da taxa de incidência e letalidade por dengue grave em relação à faixa etária na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Entre os 16.884 casos de dengue grave que evoluíram para cura, 16.435 casos (97,3%) apresentaram dengue hemorrágica/síndrome de choque por dengue, e 449 casos (2,7%) dengue com complicações. Entre os 1.500 óbitos, 1.423 (94,9%) foram por dengue hemorrágica/ síndrome de choque por dengue, e 77 (5,1%) causados pelas seguintes complicações: miocardite [36 (46,8%)], encefalite [19 (24,7%)], insuficiência hepática [15; 19,5%] e insuficiência renal [sete; 9,1%).

Em relação às características sociodemográficas observou-se maior percentual de pacientes que foram a óbito residiam em municípios com população < 100.000 habitantes. O sexo masculino foi predominante com 845 (56,3%) notificações, e apresentou chance de óbito 1,22 (IC95% de 1,08-1,34) vezes maior do que o sexo feminino. O grupo de pacientes de 15 a 49 anos apresentou o maior número de casos, com 502 (33,4%). No entanto, pacientes de 65 anos ou mais, tiveram 4,24 (IC95% 3,54-5,08) vezes mais chance de morte por dengue grave (Tabela 3). O intervalo de tempo médio desde o início da doença até a hospitalização foi de seis dias. Naqueles que evoluíram para o óbito, a duração média de início da doença até o óbito foi de nove dias.

Dos pacientes que morreram, 1.170 (78%) foram casos confirmados laboratorialmente [detecção dos anticorpos IgM: 367 (31,4%); teste molecular RT-PCR: 71 (6,0%); e nas amostras de tecidos da autópsia (microscopia imuno-histoquímica): 732 (62,6%)]. Os sorotipos detectados pelo isolamento viral nos casos de óbito foram DENV-2 (42,3%), DENV-1 (26,3%) e DENV-3 (18,7%) e DENV-4 (12,7%).

Tabela 3: Variáveis demográficas e clínicas segundo o óbito por dengue grave na Colômbia, 2010 a 2016. Fonte: SIVIGILA (2016).

Variável	Morte por dengue				Odds ratio	95%IC	p
	Sim*		Não*				
	N	(%)	N	(%)			
População do município**							
≥ 100.000 (N = 10.286)	764	50,9	9.522	56,4	1		
< 100.000 (N = 8.098)	736	49,1	7.362	43,6	1,24	(1,12-1,38)	≤0,001
Sexo							
Feminino (N = 8.809)	655	43,7	8.154	48,3	1		
Masculino (N = 9.575)	845	56,3	8.730	51,7	1,22	(1,08-1,34)	≤0,001
Faixa etária (anos)							
0-5 (N = 3.397)	261	17,4	3.136	18,6	1		
6-14 (N = 5.381)	222	14,8	5.159	30,5	0,51	(0,43-0,62)	≤0,001
15-49 (N = 7.116)	502	33,5	6.614	39,2	0,91	(0,78-1,06)	0,123
50- 64 (N = 1.298)	204	13,6	1.094	6,5	2,24	(1,84-2,72)	0,643
> 65 (N = 1.192)	311	20,7	881	5,2	4,24	(3,54-5,08)	≤0,001
Manifestações clínicas							
Extravasamento de plasma^a							
Aumento do hematócrito (N = 8.312)	751	50,1	7.561	44,8	1,23	(1,10-1,36)	≤0,001
Derrame pleural (N = 1.708)	165	11,0	1.543	9,1	1,15	(0,97-1,37)	0,097
Ascites (N = 2.072)	101	6,7	1.971	11,7	0,50	(0,41-0,62)	≤0,001
Edema pulmonar (N = 1.067)	124	8,3	943	5,6	1,66	(1,37-2,02)	≤0,001
Hemorragia com comprometimento hemodinâmico^b							
Hemoptise (N = 1.604)	100	6,7	1.504	8,9	0,67	(0,54-0,83)	0,013
Hematêmese (N = 1.131)	67	4,5	1.064	6,3	0,63	(0,49-0,82)	0,016
Melenas (N = 1.211)	114	7,6	1.097	6,5	1,09	(0,89-1,34)	0,365
Choque ^c (N = 2.464)	531	35,4	1.933	11,4	4,19	(3,73-4,71)	≤0,001
Comprometimento grave de órgão^d							
Miocardite (N = 330)	47	3,1	283	1,7	1,84	(1,34-2,52)	≤0,001
Alterações do SNC (N= 580)	130	8,7	450	2,7	3,54	(2,81-4,46)	≤0,001
Insuficiência hepática (N = 2.058)	233	15,5	1.825	10,8	1,49	(1,29-1,73)	≤0,001
Insuficiência renal (N = 1252)	114	7,6	1.138	6,7	1,11	(1,24-1,84)	0,273
Hospitalização (N = 15.297)	1.293	86,2	14.004	82,9	0,71	(0,60-0,83)	≤0,001
Critério de confirmação							
Clínica (N = 447)	220	14,8	227	1,7	1		
Epidemiológico (N =2.246)	99	6,6	2.147	15,8	10,6	(8,74-12,8)	0,741
Laboratorial (N = 12.399)	1.170	78,6	11.229	82,5	0,58	(0,52-0,66)	≤0,001

*N = 18.384 casos de dengue grave, incluindo 1.500 casos de morte e 16.884 casos sobreviventes. **Número de casos para os quais a variável de residência do paciente foi registrada. ^aAumento do hematócrito, acúmulo de líquido (derrame pleural, ascite, edema pulmonar); ^bHemoptise, hematêmese e melenas; ^cChoque evidenciado pelo pulso fraco ou indetectável, taquicardia, extremidades frias e perfusão capilar > 2 segundos, pressão de pulso <20 mmHg, indicando hipotensão na fase tardia; ^dDano em órgãos diagnosticados como causa da dengue [miocardite (ecocardiograma), alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) (alteração da consciência, convulsão), insuficiência hepática (AST ou ALT > 1000 UI), insuficiência renal (alteração de nitrogênio e creatinina)]; ^eDH/SSD = Dengue Hemorrágico/Síndrome de choque por dengue; 95%IC = Intervalo de confiança 95%; p = probabilidade.

Os fatores associados ao óbito por dengue grave ($p < 0,05$) na análise da regressão logística bivariada incluíram residentes no município com população menor de 100.000 habitantes, população do sexo masculino, idade de 6 a 14 anos e 65 anos ou mais, aumento do hematócrito, ascites, choque, miocardite, alteração do SNC, insuficiência hepática, hospitalização, casos confirmados pelo laboratório e casos classificados como DH/SSD (Tabela 3).

Discussão

Conforme nosso conhecimento, esta abordagem é a primeira a analisar a distribuição temporal e o padrão de propagação espacial da dengue grave na Colômbia, país endêmico e que apresenta os quatro sorotipos do DENV em circulação. Foram avaliados os fatores demográficos e clínicos associados ao óbito por dengue grave. No período de sete anos de estudo (2010 a 2016), dentre os 18.384 casos de dengue grave registrados na população colombiana, a letalidade foi de 8,2%. Considerando a região das Américas, no mesmo período, a Colômbia registrou 24,3% dos óbitos notificados dentre os 92.719 casos de dengue grave que ocorreram (WHO, 2017).

Nossas análises demonstraram taxas de letalidade de 3,5% em 2010, 10,3% em 2013 e 12,6% em 2016, anos estes que apresentaram o maior número de casos que evoluíram para dengue grave na Colômbia. Porém, a taxa de letalidade mais alta foi de 15,4% registrada nos anos de 2012 e 2014. Na região das Américas, as taxas de letalidade por dengue grave foram de 2,5% em 2010, 3,4% em 2013 e 20,8% em 2016 (PAHO, 2016). Considerando essa letalidade, para os casos específicos de dengue grave, a Organização Pan-Americana de Saúde reporta que a detecção oportuna e o acesso a cuidados médicos adequados, podem diminuir a ocorrência de óbitos para taxas inferiores a 1% (PAHO, 2018).

No presente estudo também se verificou que a dengue segue um padrão cíclico que se manifesta como epidemia a cada dois ou três na Colômbia (CALI, 2010; INS 2018; JIMÉNEZ-SILVA et al., 2018). Esses resultados assemelham-se aos padrões de transmissão da dengue verificados em outros países como Venezuela (CABRERA e TAYLOR, 2018), Brasil (XAVIER et al., 2017), Vietnã (LOURENÇO e RECKER, 2010) e Singapura (KOH et al., 2008).

As taxas de incidência mensal, bem como os valores de letalidade apresentaram uma distribuição heterogênea ao longo dos anos. Estudos recentes mostram que a distribuição heterogênea de notificações de dengue é influenciada pela intensidade da transmissão (LAUER et al., 2018), alternância da circulação dos sorotipos virais da dengue ao longo do tempo (ZHANG et al., 2005), densidade populacional do vetor, imunidade da população (de rebanho) e de mudanças climáticas no meio ambiente (ACHARYA et al., 2016; HERNANDEZ et al., 2018; XU et al., 2019). A variação das taxas de letalidade pode estar relacionada à falta de detecção e ou acompanhamento adequado do doente quanto aos cuidados médicos apropriados, o que resulta na ocorrência de óbitos diante de quadros graves da dengue (LEE et al., 2012; SOO et al., 2016).

No que concerne à análise da propagação espacial da dengue grave nos três anos epidêmicos, 723 dos 1.222 municípios colombianos (59,1%), apresentaram incidência heterogênea que variou de 0,01 a 240,7 casos por 100.000 habitantes. As maiores taxas de incidência (>58,3 casos por 100.000 habitantes) estiveram presentes durante os três anos epidêmicos nos departamentos de Santander (municípios Galan e Charala) e Huila (município de Algeciras). Estudos anteriores relataram que em cinco departamentos colombianos com características geográficas semelhantes, houve a expansão do DENV, e estes acumularam mais da metade dos casos do país: Valle del Cauca (19%), Santander (12%), Norte de Santander (7%), Huila (6%) e Tolima (6%) (PADILLA et al., 2012; VILLAR et al., 2015; INS 2018).

Embora as maiores taxas de incidência e mortalidade tenham sido observadas no presente estudo, em áreas diferentes, identificou-se um padrão regional. Isso deve ser considerado, para a identificação de municípios tidos como críticos, no sentido de se antecipar e controlar a disseminação da doença durante um surto epidêmico. De acordo com o Ministério de Saúde da Colômbia (MS/Colômbia, 2017), os clusters são consequência da geografia do território nacional, pois dos 1.122 municípios, 829 têm condições climáticas favoráveis para a presença e reprodução do vetor da doença.

Nossas análises identificaram que em relação às taxas de mortalidade, o efeito de aglomeração espacial apresentou significância estatística em cada um dos três anos epidêmicos de estudo. Os resultados da associação espacial, através do índice de Moran I que foi significativo, permitiram conhecer o padrão de distribuição da

mortalidade no país. Assim, foram identificadas áreas de alta mortalidade, pois demonstramos clusters de associação positiva High-High em 34 municípios.

Os dados de vigilância que caracterizam o padrão temporal e espacial, derivados de censos associados a pontos críticos da circulação do DENV, fornecem ferramentas epidemiológicas para intervenção preditivas, diminuindo desta forma sua propagação (BISANZIO et al., 2018; LETA et al., 2018). Estudos com esta mesma abordagem espacial, feitos em outros países, identificaram padrões epidemiológicos dos agrupamentos espaciais e temporais de casos de dengue (CARVALHO e NASCIMENTO, 2014; DESJARDINS et al., 2018), tais como a avaliação de áreas de transmissão intensa e sobre o movimento de exposição ao vector em locais diferentes (VANLERBERGHE et al., 2017; HERNANDEZ et al., 2018).

A análise das características sociodemográficas da população afetada pela dengue grave mostrou que os pacientes com mais de 65 anos apresentaram maior taxa de letalidade, do que aqueles de outras faixas etárias. Este resultado também foi relatado por outros estudos realizados no estado de Minas Gerais, Brasil (CAMPOS et al., 2014) e em Singapura (ROWE et al., 2014), e pode estar relacionado à presença de comorbidades nos grupos etários maiores de 50 anos (LEE et al. 2012; HERINGER et al 2017). As comorbidades em idades mais avançadas complicam o manejo clínico de pacientes com dengue, especialmente no caso de doença cardiovascular, renal e pulmonar (WHO, 2016; HUANG et al., 2017). Em nosso estudo, a taxa de mortalidade por dengue grave foi baixa, de acordo com a faixa etária e teve maior representação no grupo de 15 a 49 anos. Alguns autores apontam que casos fatais de dengue, desconsiderando a variável idade, podem se associar a comorbidades, bem como à demora em se iniciar o tratamento e pelo diagnóstico não adequado (MARTÍNEZ, 2008; THEIN et al., 2013; WHO 2018).

Na Colômbia, a maior chance de óbito por dengue grave foi observada nos pacientes residentes em municípios com população <100.000 habitantes (OR=1,24) quando comparados aos municípios com maior população. Embora tenhamos incluído municípios residenciais em nossas análises, sabemos que isso exclui o potencial de infecção em outras áreas além do lugar de moradia (STODDARD et al., 2013; VAZQUEZ-PROKOPEC et al., 2017).

Os resultados sociodemográficos mostraram que pacientes no sexo masculino apresentaram maior chance e irem a óbito (OR= 1,22) quando comparados ao sexo feminino. Estes resultados concordam com os informes epidemiológicos nacionais (INS, 2016) e outros estudos que revelaram uma preponderância masculina para o DENV com uma relação entre homens e mulheres variando entre 1,9:1 e 1,4:1 (AGARWAL et al., 1999; KHAN et al., 2018). Isso pode ser porque os homens estão mais expostos às picadas de mosquitos já que no verão os homens muitas vezes não usam camisas (KHALIL et al., 2014; KHAN et al., 2018)

A faixa etária de 65 anos ou mais teve 4,24 vezes mais chance de morte quando comparada a faixa etária de 0-5 anos. Padrões semelhantes foram relatados em pesquisas de acompanhamento clínico, onde a distribuição de casos de dengue registrou predominância entre pessoas de 15 anos ou mais velhos (ANKER e ARIMA, 2011; SILVA et al., 2016). Este é provavelmente o resultado da reação imunológica pela doença preliminar causada por algum dos quatro sorotipos de DENV, ou circulação preliminar silenciosa do vírus (ou seja, infecções leves ou assintomáticas que não foram avaliados clinicamente), associadas às comorbidades que pioram o prognóstico, em pessoas de maior faixa etária (YEW et al., 2009; LEE et al., 2012; MORAES et al 2013; RODRIGUEZ-ROCHE e GOULD, 2013; ROWE et al., 2014)

Em nosso estudo, a presença de qualquer sinal de perda de plasma foi associada a maior chance de morte. Estudos reforçam a ideia de que a ocorrência de extravasamento de plasma é suficiente para considerar um paciente com maior probabilidade de morte por dengue (MARTINEZ et al., 2008; DIAZ e WALDMAN, 2012). Esse achado é corroborado por outros autores que demonstraram gravidade da dengue com desfecho de óbito, em decorrência das manifestações hemorrágicas espontâneas, extravasamento de plasma e baixa contagem de plaquetas (TEE et al., 2009; GUPTA et al 2011; PINTO et al., 2016).

Desse modo, nosso estudo demonstrou que aumento da permeabilidade vascular, choque, lesão hepática, miocardite e alteração do SNC, foram associadas à ocorrência de óbito. Este panorama é similar ao apresentado em outros estudos, onde o atraso no diagnóstico leva à síndrome de choque por dengue e posterior comprometimento de órgãos (PANG et al., 2016), pois as manifestações clínicas do aumento da permeabilidade vascular, vazamento de plasma, hemorragia incluem

dano celular, e lesão hepática (HALSTEAD e COHEN, 2015). Um estudo de caso-controle realizado com pacientes de hospitais de duas áreas endêmicas da Colômbia fornece evidências dos sinais e sintomas da dengue grave associados à morte, o que fortalece as recomendações relacionadas à triagem de pacientes em áreas endêmicas para a arbovirose (ROJAS et al., 2019).

Quanto às variáveis de acesso aos serviços e cuidados de saúde, nossa análise mostrou que 13,8% dos pacientes que evoluíram para óbito, não estiveram hospitalizados com a vigilância estrita e intervenção médica imediata. Além disso, observou-se maior proporção de mortalidade nos pacientes com diagnóstico de dengue grave confirmado pelo critério laboratorial (78,6%). O monitoramento clínico estrito na hospitalização e o diagnóstico laboratorial precoce são fundamentais para o gerenciamento eficaz do paciente (HUNSPERGER et al., 2016; JAENISCH et al., 2016; MULLER et al., 2017). Desta forma, o protocolo de vigilância epidemiológica para dengue na Colômbia (2016) recomenda que o critério de hospitalização e confirmação laboratorial é uma ferramenta importante para os pacientes com sinais de alarme e dengue grave. Além disso, nos casos de mortes suspeitas por dengue, deve-se fazer a análise laboratorial de amostras do tecido *post-mortem* do paciente (MS/Colômbia, 2016).

A principal limitação do presente estudo foi a coleta de informação por duas fichas de notificação individual com diferentes definições de casos de dengue, bem como a ausência de dados acerca dos critérios clínicos, em especial da dengue sem sinais de alarme. Isso impossibilitou a realização de análises mais detalhadas da situação epidemiológica da dengue na Colômbia, considerando os dados disponibilizados retrospectivamente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica nacional (SIVIGILA). Porém, é importante ressaltar que mesmo com a carência de algumas informações e pela disponibilização de duas ferramentas diferenciadas da coleta de dados, foi possível fazer a organização de uma base de dados para posteriores análises. Outra limitação importante foi à alta proporção de perdas de informações ou dados faltantes (*missing value*), principalmente nas variáveis clínicas. A ausência de informações restringiu a compreensão dos fatores prognósticos associados ao óbito por dengue grave. A perda foi bem considerável em praticamente todas as variáveis clínicas o viés de informação não pode ser descartado. A subnotificação dos casos da doença no país é outra limitação a ser considerada, bem como uma possível

imprecisão no diagnóstico ou no ajuste na classificação final, mesmo após os exames laboratoriais, dada a semelhança nos sintomas clínicos da dengue com outras arboviroses, também responsáveis por notificações na Colômbia (ALVIS-GUZMÁN et al. 2017). Entretanto, nosso estudo permitiu se conhecer a dinâmica de expansão a partir do padrão de distribuição temporal e espacial desta doença, para auxiliar na abrangência dos fatores associados à morte causada pela dengue grave. A inclusão de outras variáveis ecológicas e epidemiológicas poderiam adicionar informações no modelo de taxa de incidência e mortalidade para aumentar a precisão da previsão.

Em conclusão, nosso estudo propôs fazer uma abordagem integral do comportamento da dengue grave num território endêmico, a partir da dinâmica de expansão temporal e espacial. Foram expostas as associações heterogêneas das taxas de incidência, letalidade e mortalidade, para detectar os municípios com maior impacto pela doença e adicionalmente foi avaliada a correlação espacial pelo índice de Moran I e LISA, apontando os municípios com associação positiva que precisaram de intervenção contínua, para redução da mortalidade.

Adicionalmente, os resultados da análise das variáveis que têm potencial de influenciar a gravidade desta doença, levaram a priorizar sinais clínicos específicos, enquadrando-se a categoria de dengue grave em uma maior associação com óbito.

Este trabalho fornece informações para a implementação de estratégias de intervenção, que permitem desenvolver programas dinâmicos de vigilância epidemiológica e manejo clínico explorando ferramentas de previsão, nas estratégias de controle desta doença.

Referências

- ABAD-FRANCH, F.; ZAMORA-PEREA, E.; FERRAZ, G.; PADILLA-TORRES, S.; LUZ, S.. Mosquito-disseminated pyriproxyfen yields high breeding-site coverage and boosts juvenile mosquito mortality at the neighborhood scale. **PLoS Negl Trop Dis**, USA, v. 9(4):e0003702, p.1-16. 2015.
- ACHARYA, B. K.; CAO, C.; LAKES, T.; CHEN, W. Spatiotemporal analysis of dengue fever in Nepal from 2010 to 2014. **BMC public health**, England, v. 16, p. 849, 2016.
- AGARWAL, R. et al. A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucknow, India. Southeast Asian. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, Thailand, v. 30, p. 735-740, 1999.
- ALVIS-GUZMÁN, N.; ZAKZUK-SIERRA, J.; VARGAS-MORANTH, R.; ALCOCER, A.; PARRA, D. Dengue, Chikunguña y Zika en Colombia 2015-2016. **Revista MVZ Córdoba**, Montería, v. 22, p. 5994-6003, 2017.
- ANKER, M.; ARIMA, Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. **Western Pacific Surveillance and Response Journal**, Philippines, v. 2, n. 2, p. 17-23, 2011.
- BARCELOS, L. et al. Dengue virus 3 genotype 1 associated with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerging infectious diseases**, Atlanta, v. 14, p. 314-316, 2008.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, England, v. 496, p. 504-507, 2013.
- BIN, A. S.; AMARASINGHE, A.; LETSON, G. B. Dengue outbreak in Hadramout, Yemen, 2010: an epidemiological perspective. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, USA, v. 86, p. 1072-1076, 2012.
- BISANZIO, D. et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 12, n. 3 e0006298, p. 1-15, 2018.
- BRANDY, O. J. et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 6, n. e1760, p. 1-16, 2012.
- CABRERA, A. M.; TAYLOR, G. Modelling spatio-temporal data of dengue fever using generalized additive mixed models. **Spatial and spatio-temporal epidemiology**, Netherlands, v. 10, n. 2, 2018.
- CALI, S. D. S. M. D. Historia del dengue en Cali. **Endemia o una continua epidemia**, 2010. Disponível em: <<http://calisaludable.cali.gov.co/saludPublica/dengue.php>>. Acesso em: 10 novembro 2018.
- CAMPOS, K. B.; AMÂNCIO, F. F.; de ARAUJO, V. E.; CARNEIRO, M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical

cohort study. **Tropical medicine & international health**, England, v. 20, n. 2, p. 211-218, 2014.

CARVALHO, R. M.; NASCIMENTO, L. F. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 60, n. 6, p. 565-570, 2014.

DANE. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. **Población nacional 2010-2016**. Disponível em: <https://www.dane.gov.co/files/inf_geo/4Ge_ConceptosBasicos.pdf>. Acesso em: 1 de julho de 2018.

DEJNIRATTISAI, W. et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. **Nature immunology**, USA, v. 17, n. 9, p. 1102-1108, 2016.

DESJANDINS, M. R.; WHITEMAN, A.; CASAS, I.; DELMELLE, E. Space-time clusters and co-occurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 185, p. 77-85, 2018.

DIAZ-QUIJANO, F. A.; WALDMAN, E. A. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: an ecological study. **The Journal of tropical medicine and hygiene**, England, v. 86, p. 328-334, 2012.

DUARTE, E. C.; BIERRENBACH, A. L.; SILVA, J. B.; TAUIL, P. L.; DUARTE, E. F. Associated factors with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case-control study with secondary data. **Journal of epidemiology and community health**, England, v. 62, p. 233-238, 2009.

FERREIRA DE LIMA, V. H.; LIMA, T. N. Natural vertical transmission of dengue vírus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. **Parasites & vectors**, England, v. 1, n. 11, p. 77-81, 2018.

FURUYA-KANAMORI. et al. Co-Distribution and Co-Infection of Chikungunya and Dengue Viruses. **BMC infectious diseases**, England, v. 16, n. 1, p. 1-15, 2016.

GUPTA, V. et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. **Journal of tropical pediatrics**, England, v. 57, p. 451-456, 2011.

GUZMAN, M. G. et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. **International journal of infectious diseases**, Canada, v. 3, p. 130-135, 1999.

HALSTEAD, S. B. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. **The Yale journal of biology and medicine**, USA, v. 42, p. 350-360, 1970.

HERINGER, M. et al. Dengue type 4 in Rio de Janeiro, Brazil: case characterization following its introduction in an endemic region. **BMC Infectious Diseases**, **17(1)**.doi:10.1186/s12879-017-2488-4 , England, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

HERNANDEZ, L. M. et al. Epidemiology and geo-referencing of the dengue fever in a hospital of second level in Colombia, 2010–2014. **Journal of infection and public health**, England, v. 11, n. 4, p. 558-565, 2018.

HUANG, C. C.; HSU, C. C.; GUO, H. R.; SU, S. B.; LIN, H. J. Dengue fever mortality score: A novel decision rule to predict death from dengue fever. **The Journal of infection**, England, v. 75, n. 6, p. 532-540, 2017.

HUNSPERGER, E. A. et al. Use of a rapid test for diagnosis of dengue during suspected dengue outbreaks in resource-limited regions. **Journal of clinical microbiology**, USA, v. 54, p. 2090-2095, 2016.

INS. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento dengue, Colombia, hasta el XIII periodo epidemiológico, 2016. Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2039.pdf>>. Acesso em: 10 de setembro de 2018

INS- Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento epidemiológico a período IX de 2018. Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2039.pdf>>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2019.

ISHIKAWA, T.; YAMANAKA, A.; KONISHI, E. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. **Vaccine**, Netherlands, v. 32, n. 12, p. 1326-1337, 2014.

JAENISCH, T. et al. Clinical evaluation of dengue and identification of risk factors for severe disease: protocol for a multicentre study in 8 countries. **BMC infectious diseases**, England, v. 16, p. 120, 2016.

JIMENEZ-SILVA, C. L.; CARREÑO, M. F.; ORTIZ-CAEZ, A.S.; REY, L. A.; VILLABONA-ARENAS, C. J.; OCAZONEZ, R. E. Evolutionary history and spatio-temporal dynamics of dengue virus serotypes in an endemic region of Colombia. **PLoS ONE**, USA, v. 13, n. 8 e020309, p. 1-12, 2018.

KHALIL, M. A.; TAN, J.; KHALIL, M.; AWAN, S.; RANGASAMI, M. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. **BMC research notes**, England, v. 71, n. 1, p. 473, 2014.

KHAN, J.; GHAFAR, A.; KHAN, S. A. The changing epidemiological pattern of Dengue in Swat, Khyber Pakhtunkhwa. **PLoS ONE**, 13(4), e0195706., USA, v. 13, n. 4 e0195706, p. 1-14, 2018.

KOH, B. K. et al. The 2005 dengue epidemic in Singapore: epidemiology, prevention and control. **Annals of the Academy of Medicine**, Singapore, v. 37, n. 7, p. 538-545, 2008.

LAUER, S. A. et al. Prospective forecasts of annual dengue hemorrhagic fever incidence in Thailand, 2010–2014. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 115, p. E2175-E2182, 2018.

LEE, I. K.; LIU, J. W. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 6 e1532, p. 1-10, 2012.

LETA, S.; BEYENE, T. J.; De CLERCQ, E. M.; AMENU, K.; KRAEMER, U. M. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **International journal of infectious diseases**, Canada, v. 67, p. 25-35, 2018.

LOURENÇO, J.; RECKER, M. Viral and Epidemiological Determinants of the Invasion Dynamics of Novel Dengue Genotypes. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 4, n. 11 e894, p. 1-16, 2010.

LOURENÇO, J.; RECKER, M. Dengue serotype immune-interactions and their consequences for vaccine impact predictions. **Epidemics**, England, v. 16, p. 40-48, 2016.

MARTINEZ, E. Dengue. **Cadernos de estudos avançados**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 64, p. 33-52, 2008.

MARTINEZ, R. A. ; DIAZ, F. A.; VILLAR, L. A. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. **Biomedica** , Bogotá, v. 25, n. 3, p. 412-416, 2005.

MS/Colômbia- Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Evento: Dengue código 210-220 Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/ZIKA%20Lineamientos/Dengue%20PROTOCOLO.pdf>>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2019.

MIRANDA DE ARAUJO, M.; BEZERRA, J. M.; FIGUEREIDO, F.; De AZEREDO, V. M.; CARNEIRO, M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo , v. 20, n. Suppl 1, p. 205-216, 2017.

MORAES, G. H.; DUARTE, E. C.; De FATIMA, D. E. Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, USA, v. 88, n. 4, p. 670-676, 2013.

MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C.; YOUNG, P. R. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, USA, v. 215, n. Suppl 2, p. S89-S95, 2017.

MURRAY, N. E.; QUAM, M .B.; WILDER, S. A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clinical epidemiology**, New Zealand, v. 5, p. 299-309, 2013.

NUJUM, Z. T. et al. Comparative performance of the probable case definitions of dengue by WHO (2009) and the WHO-SEAR expert group (2011). **Pathogens and global health**, England, v. 108, n. 2, p. 103-110, 2014.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas**. Segunda. ed. Washington, D.C: Oficina Sanitaria Panamericana, v. I, 2015.

PADILLA, J. C.; ROJAS-ALVAREZ, D. P.; SAENZ-GOMEZ, R. **Dengue en Colombia, epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia**. Primera. ed. Bogotá: Guías de Impresión Ltda, v. I, 2012.

PAHO. Pan America Health Organization. **Health Information Platform for the Americas**. Disponível em: <<http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu->

topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html?-start=1>Acesso em:28 de janeiro 2019.

PANG, X.; ZHANG, R.; CHENG, G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Virologica Sinica**, China, v. 32, n. 1, p. 16-22, 2016.

PINTO, R. C. et al. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. **PLoS ONE**, USA, v. 11, n. 8 e0161884, p. 1-16, 2016.

RAMOS, R. C. et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 11, n. 2, p. 1-15, 2017.

RODRIGUEZ-ROCHE, R.; GOULD, E. A. Understanding the dengue viruses and progress towards their control. **BioMed research international**, USA, v. 13, p. 20-24, 2013.

ROJAS, E. et al. Clinical Indicators of Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case–Control Study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, USA, v. 100, n. 2, p. 411-419, 2019.

ROWE, E. et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and the risk of severe dengue and hospital acquired infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 8, n. e2777, p. 1-16, 2014.

SAN MARTIN, J. L. et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. **The Journal of tropical medicine and hygiene**, England, v. 82, p. 128-135, 2010.

SHIHADA, S. et al. Genetic Diversity and New Lineages of Dengue Virus Serotypes 3 and 4 in Returning Travelers, Germany, 2006–2015. **Emerging infectious diseases**, Atlanta, v. 2, p. 272-275, 2017.

SHRIVASTAVA, S. et al. Co-circulation of all the four dengue virus serotypes and detection of a novel clade of DENV-4 (genotype I) virus in Pune, India during 2016 season. **PLoS ONE 13(2): e0192672.**, USA, v. 13, n. 2 e0192672, p. 1-14, 2018.

SILVA, M. M. et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. **Emerging infectious diseases**, Atlanta, v. 22, n. 2, p. 336-339, 2016.

SIMMONS, C. P.; FARRA, J. J.; NGUYEN, V. V. WILLS, B. Dengue. **The New England journal of medicine**, USA, v. 366, p. 1423-1432, 2012.

SOO, K. M.; KHALID, G.; CHING, S. M.; CHEE, H. Y. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. **PloS one**, USA, v. 11, n. e0154760., p. 1-16, 2016.

STANAWAY, J. D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, USA, v. 16, n. 6, p. 712-723, 2016.

STODDARD, S. T. et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 110, p. 994-999, 2013.

TEE, H. P. et al. Risk factors associated with development of dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in adults in Hospital Tengku Ampuan Afzan Kuantan. **Medical Journal of Malaysia**, Malaysia, v. 64, p. 316-320, 2009.

THEIN, T. L. et al. Risk Factors for Fatality among Confirmed Adult Dengue Inpatients in Singapore: A Matched Case-Control Study. **PLoS ONE**, USA, v. 8, n. 11 e81060, p. 1-16, 2013.

VALDERRAMA, A.; DIAZ, Y.; LOPEZ-VERGES, S. Interaction of Flavivirus with their mosquito vectors and their impact on the human health in the Americas. **Biochemical and biophysical research communications**, USA, v. 492, n. 4, p. 541-54, 2017.

VANLERBERGHE, V. et al. Changing paradigms in Aedes control: considering the spatial heterogeneity of dengue transmission. **Revista Panamericana de Salud Pública**, USA, v. 41, n. e16, p. 78-88, 2017.

VASQUEZ-PROKOPEC, G. M.; MONTGOMERY, B. L.; HORNE, P.; CLENNON, J. A.; RITCHIE, S. A. Combining contact tracing with targeted indoor residual spraying significantly reduces dengue transmission. **Science Advances**, USA, v. 3, n. 2 e1602024, p. 1-15, 2017.

VILLAR, L. A.; ROJAS, D. P.; BESADA-LOMBANA, S.; SARTI, E. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia 2000-2011: A Systematic Review. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 9, n. 3 e0003499, p. 1-16, 2015.

VOGUEL, G. A new dengue vaccine should only be used in people who were previously infected, WHO says. **London School of Hygiene & Tropical Medicine**, London, v. 31, p. 123, July 2018.

WHO. **DENGUE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL**. First. ed. Washington D. C: WHO, v. I, 2009.

XAVIER, D. R. et al. Difusão espaço-tempo do dengue no Município do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000-2013. **Cadernos de Saúde Pública**, 33(2)., Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 1-12, 2017.

XU, Z. et al. Spatiotemporal patterns and climatic drivers of severe dengue in Thailand. **Science of The Total Environment**, USA, v. 656, p. 889-901, 2019.

YEW, Y. W. et al. Seroepidemiology of dengue virus infection among adults in Singapore. **Annals of the Academy of Medicine**, Singapore, v. 38, n. 8, p. 667-675, 2009.

ZHANG, C. et al. Clade Replacements in Dengue Virus Serotypes 1 and 3 Are Associated with Changing Serotype Prevalence Clade Replacements in Dengue Virus Serotypes 1 and 3 Are Associated with Changing Serotype Prevalence. **Journal of virology**, USA, v. 79, n. 24, p. 123-130, 2005.

6.2 Capítulo 2

Artigo submetido

Spatial and temporal dynamics of chikungunya epidemic spreading in Colombia, 2014 - 2016.

Authors

Farley Liliana Romero Vega, Juliana Maria Trindade Bezerra, David Soeiro Barbosa, Mariângela Carneiro.

Abstract

An ecological study was carried out to evidence the spatial and temporal patterns of the chikungunya epidemic that took place in Colombia from June 2014 to December 2016. We analyzed the beginning and spreading of the disease in the country through (1) analysis of the incidence rates and thematic mapping, and (2) examination of the spatial pattern through the establishment of the global (Moran I) and local (LISA) autocorrelation among the municipalities. The results showed progressive spreading, with 912 municipalities (81.2%) affected. Based on the temporal trends, three phases were defined. We identified 110 municipalities that were most affected and presented neighbors with similar values (positive values, positive means - High-High) and 165 municipalities with a negative spatial association, which presented neighbors with different values (Low-High / High-Low). Given that areas previously unaffected and with a greater number of susceptible individuals are at greater risk, these should be the highest priority for surveillance and control actions. Our results help to understand the process of the chikungunya epidemic and will be useful in the optimization and implementation of control programs to address this relevant public health problem throughout the world.

Introduction

Chikungunya is the second most widely distributed arboviruses in the world, being surpassed only by dengue (1). The Chikungunya virus (CHIKV) belongs to the genus

Alphavirus, *Togaviridae* family (2,3), and is transmitted to man by the bite of female mosquitoes from the genus *Aedes* (4). Based on its geographical distribution and genetic profiles, CHIKV is divided into three main strains: Eastern, Central and South African (ECSA); Western African; and Asian (5,6).

Arboviruses have become a global health concern over the years due to their rapid spread capacity and the high burden of disease they cause (7-9). Chikungunya represents a concerning public health problem due to the economic and social impacts associated with its extensive morbidity in all age groups (10-12). Vectorial transmission of CHIKV has been reported in a total of 106 countries and territories, the majority of which are concentrated in the Americas and show autochthonous transmission (4,13,14). The explosive urban epidemics in these areas is probably favored by the interaction of factors such as susceptibility of the human populations to the virus, mutations that potentiate its virulence, and the presence and suitability of habitats for the vectors *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* (3,15).

The CHIKV strain introduced in Colombia belonged to the Asian genotype, which was also detected in the Saint Martin Island, British Virgin Islands, Philippines, Indonesia, and Thailand (16,17). The identification of the Asian genotype in the epidemic is important as its presence has been associated with more severe clinical manifestations, high pathogenicity or virulence, and increased mosquito infectivity and propagation (18). The incidence rates of chikungunya in Colombia were 189.0 cases per 100,000 inhabitants in 2014, 725.4 in 2015, and 40.1 in 2016. These rates were higher than those for the entire Andean region in the same period (97.0 cases per 100,000 inhabitants in 2014; 295.1 in 2015; and 32.9 in 2016) (14).

The first 115 cases of autochthonous transmission of chikungunya in Colombia were recorded in June 2014 in the municipality of Mahates, located in the department of Bolívar. Subsequently, the disease expanded to other municipalities in the departments of Sucre, Atlántico, and Magdalena, located in the Caribbean region of the country (19). Later, in October, the first autochthonous cases were recorded in 26 departments of different regions, albeit concentrated in the Andean region. Currently, the virus is present in areas with favorable conditions for the presence of the vector (20).

Given this scenario, the intervention strategies against CHIKV transmission were adjusted by the Colombian National Ministry of Health in accordance to the guidelines of the World Health Organization (WHO) for prevention and vector control (6,21), focusing on the reduction of mosquito breeding sites, insecticide application, and community education (20).

The monitoring of the spatial and temporal trends in the occurrence of a disease can help to understand its patterns of distribution in a given territory and allow for the identification of epidemiological, environmental, and social indicators (22-24). Spatial analysis techniques have been increasingly used in the study of vector-borne diseases to characterize transmission dynamics, detect high-risk clusters, and identify areas with high incidence (25-26).

In this sense, several studies have indicated the location and geographic expansion of arboviruses through temporal and spatial analysis and present the detailed distribution and variation of incidence rates (27-29), the geographical distribution of the vector (4,25,30), and the concomitant distribution and infection of these arboviruses with CHIKV (29,31).

In Colombia, studies on the distribution of chikungunya are limited to descriptive temporal analyzes (27) and restricted to specific regions of the border with Venezuela (29). Few studies have simulated, using mathematical models, the distribution of the epidemic in different scenarios, in the presence or absence of the vector, and following vector control actions (32,33). Nevertheless, studies associating temporal analyzes with the spatial distribution of chikungunya in epidemic processes are still lacking in the country.

The aim of the present study was to analyze in detail the beginning and spreading of the chikungunya epidemic in Colombia between 2014 and 2016 and to provide an overview of the temporal and spatial dynamics of the epidemic in the country. Our data are relevant for the identification of priority areas and will help the implementation and optimization of public health policies aimed at controlling the disease.

Materials and methods

Study area

Colombia is located in the northwestern region of South America, with a territorial area of 1,138,914 Km², being the second largest country in South America. It is the third most populous country in Latin America, with an estimated population of 48,905,033 inhabitants, and a population density of 43.10 inhabitants/Km² (34). The territory is subdivided by the National Administrative Department of Statistics (DANE) into six regions (Andean, Caribbean, Pacific, Amazon, Orinoco and Insular) and 32 departments (territorial entities), which comprise a total of 1,122 municipalities (DANE, 2016).

Type of study and source of data

An ecological study was carried out to analyze the spatial and temporal pattern of the confirmed cases of chikungunya reported in the Epidemiological Surveillance System (SIVIGILA) from 2014 to 2016. Data were collected from patients of Colombian nationality with acute febrile illness confirmed as chikungunya, from the time that the disease entered the national territory (June 21, 2014) until December 31, 2016. All cases were confirmed by clinical, epidemiological or laboratorial criteria, according to the case definition of the Pan American Health Organization (PAHO) (6).

Data were collected from the following sources:

- Notification forms (Version FOR-R02.0000-068 V:00 year: 2016. Chikungunya - Code INS 217);
- Data from individual notification and version FOR-R02.0000-002 V:04 year 2015:
 - ✓ Acute diarrheal disease (ADD) morbidity - Code INS: 998;
 - ✓ Varicella - Code INS: 830;
 - ✓ Event without establishment - Code INS: 900;
 - ✓ Chikungunya - Code INS: 910.
- Data from collective notification, for cases confirmed by the clinical criteria in the areas where the circulation of the virus has already been confirmed (19);

- National Laboratory Network database, for the collection of laboratory confirmation results;
- Population data from the 1,122 municipalities of the country, obtained from the DANE.

Data analysis

Chikungunya is a notifiable disease in Colombia. The notification was initially made by individual forms (Version FOR-R02.0000-068 V:00 YEAR: 2016. Chikungunya - Code INS 217). Later, the increase in the number of cases during the epidemic led to the incorporation of the collective notification form (Version FOR-R02.0000 002 V:04 YEAR 2015 Chikungunya- Code INS: 910) with the aim of speeding up data collection. Both forms are currently used and represent the source of information for the databases.

Since the SIVIGILA data were collected in two datasets (the individual and collective notification forms) during the period analyzed in this study (2014 to 2016), we selected the data that were present on both forms: age, gender, schooling, occupation, country code, department and municipality, date of the beginning of the first symptoms, date and epidemiological week of notification, and final classification of the case.

Only autochthonous cases confirmed among Colombian patients residing in municipalities with altitude up to 1,800 meters above the sea level were included in the present study. This criterion was adopted to minimize selection bias as it excludes cases from areas without the vector. Cases among foreign patients without residence in Colombia were also excluded from the analysis.

Statistical analysis

The incidence rates were calculated based on the estimated risk population for 2014 according to the DANE population census (20).

Initially, the incidence rates were calculated using the software Microsoft Office Excel 2013. Next, thematic maps were created using the incidence rates per

municipality. The incidence rate ranges were calculated using the software QGIS version 2.18 to evaluate the spatial distribution of the average incidence per municipality considering the minimum and maximum values. In addition, the software GeoDa version 1.6.7 was used to organize the data in three phases according to the trends of the temporal series.

To identify the space closers of areas with greater risk of occurrence of chikungunya and to treat spatial heterogeneity, a neighborhood matrix (also called distance or proximity) between the different municipalities was constructed, using the criterion of adjacency, with the exclusion of the insular region for not being close to contiguous zones.

The global (Moran I) and local Local Indicators of Spatial Association (LISA) indexes were calculated using the same software GeoDa version 1.6.7 and allowed the analysis of the spatial pattern to determine the autocorrelation on a global scale and among the municipalities of each region.

The global Moran index (Moran I) was used to verify the occurrence of positive or negative spatial autocorrelation based on the spatial patterns of the incidence rates for each phase of the temporal series. The data were tested to determine whether neighboring (connected) areas presented greater similarity than that randomly expected for more distant areas (35). Values ranged from -1 to +1, with -1 corresponding to a negative spatial autocorrelation and +1 corresponding to a positive spatial autocorrelation. Values equal or very close to zero (0) refer to random distributions (36).

On a smaller scale, the Local Indicators of Spatial Association (LISA) were used to identify spatial clusters for each of the three phases of the temporal series. LISA results are presented in four quadrants corresponding to the correlations found in the analyzed period: Quadrant 1 - High-High (positive values and positive means) corresponding to the areas of intermediate priority highest priority; Quadrant 2 - Low-Low (negative values and negative means) corresponding to the areas of lowest priority; and Quadrants 3 - High-Low (positive values and negative means) and 4 - Low-High (negative values and positive means) corresponding to areas of highest priority. The first two categories represent areas of concordance, and the last two are

transition areas (37). The analyzes that presented $p \leq 0.05$ in the LISA were considered statistically significant.

Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE: 967501317.7.0000.5149) and by the agreement for the transference of information signed between the Federal University of Minas Gerais (UFMG, Brazil) and the Colombian National Institute of Health. All the data were analyzed respecting the anonymity of the patients.

Results

Chikungunya cases

During the studied period, 495,704 suspected cases of chikungunya were recorded by SIVIGILA in Colombia. The number of confirmed cases was 490,542 (99%), with 5,162 (1.0%) being discarded due to lack of confirmation criteria.

The present study included 487,202 new cases of chikungunya in Colombian patients living in municipalities with an altitude of up to 1,800 m above the sea level (Table 1). Of these, 76,608 (15.4%) corresponded to the individual notification, and 410,594 (83%) were registered through the collective notification form of SIVIGILA.

Characterization of the Colombian territory

Of the 1,122 municipalities of the Colombian territory, 943 (84%) are located at altitudes of less than 1,800 meters above sea level. Of the total number of cases reported in this study period, 333,537 (68.5%) were concentrated in the 458 municipalities (93.9%) of the Andean region, followed by 67,117 cases (13.7%) in the 194 municipalities of the Atlantic region, and 60,201 cases (12.4%) in the 152 municipalities of the Pacific region (Table 1).

Table 1: Population, municipalities, and the occurrence of chikungunya virus (CHIKV) in the regions of Colombia, from 2014 to 2016.

Region	Mean altitude	Number of municipalities per region*		Mean population size ^a ±SD ^b	Population size (Min-Max) ^c	Number of departments per region	Municipalities with CHIK cases ^d N= (%)	Number of CHIK cases N= (%) ^e
		≤1,800 meters	≥ 1,800 meters					
Andean	1,546	488	143	24,412 ± 111,454	(1,591-2,393,011)	11	458 (93.9)	333,537 (68.5)
Caribbean	89	194	0	43,902 ± 110,507	(3,094-1,200,513)	7	194 (100)	67,117 (13.7)
Pacific	1,346	152	26	36,933 ± 177,081	(3,407-2,294,653)	4	152 (100)	60,201 (12.4)
Amazon	362	55	5	15,976 ± 26,216	(1,819-163,354)	6	49 (89.0)	24,283 (5.0)
Orinoco	447	54	5	26,505 ± 60,650	(1,916- 452,522)	4	53 (98.1)	2,064 (0.4)
Total		943	179			32	912 (96.7)	487,202 (100)

^a Average population size per Colombian region in the period between 2014 and 2016. All the municipalities within each region were considered. ^b SD: Standard Deviation. ^c Minimum and maximum population sizes among all the municipalities within the region. ^d Number of municipalities with an altitude of up to 1,800 meters above the sea level presenting cases of chikungunya (CHIK). ^e ≤1,800 meters: municipalities located at less than 1,800 meters above sea level; ≥1,800 meters: municipalities located at more than 1,800 meters above sea level.

Beginning and spreading of chikungunya

The entry of chikungunya in the Colombian territory took place during the Epidemiological Week (EW) 23 (June) of 2014 in the department of Bolívar. Subsequently, a progressive increase in the number of cases was observed in the municipalities located in the Caribbean region, with rapid expansion to the departments in neighboring regions (Andean and Pacific). In the EW 36 (September) of 2014, the intense phase was established, with cases reported in municipalities in all regions of the country, with higher concentrations in the Andean region.

The incidence rates were 439.7 cases per 100,000 inhabitants in 2014; 1,265.4 in 2015; and 68.1 in 2016. This represents the establishment of an epidemic, which peaked between December 2014 and January 2015.

The average incidence in the municipalities varied from zero to 5,881 cases per 100,000 inhabitants during the three years (Figure 1). Over the whole period, the highest mean incidence rates (> 1,460/100,000 inhabitants) were concentrated in 66 municipalities distributed in four regions: Andean with 43 municipalities (65.2%), Pacific with two municipalities (3.1%), Orinoco with nine municipalities (13.6%), and Atlantic with 12 municipalities (18.1%) (indicated in red in Figure 2).

The analysis of trends in the temporal series showed progressive expansion of case notifications in three phases: (1) Period of stability, from the beginning of June (EW 23) until August (EW 35) 2014; (2) Period of intense increase in the incidence rates, beginning in September (EW 36) 2014 and persisting until September (EW 39)

2015, with incidence rates peaking in January 2015 (312.85/100,000 inhabitants); and (3) Period of sharp reduction, from October (EW 40) 2015 to December (EW 52) 2016 (Figure 2A).

Based on the incidence rates, the Moran I coefficients of global spatial autocorrelation were 0.0250 during phase 1 and 0.0099 during phase 3 ($p < 0.05$) e 0.3561 during phase 2, attributed to the period of intense transmission.

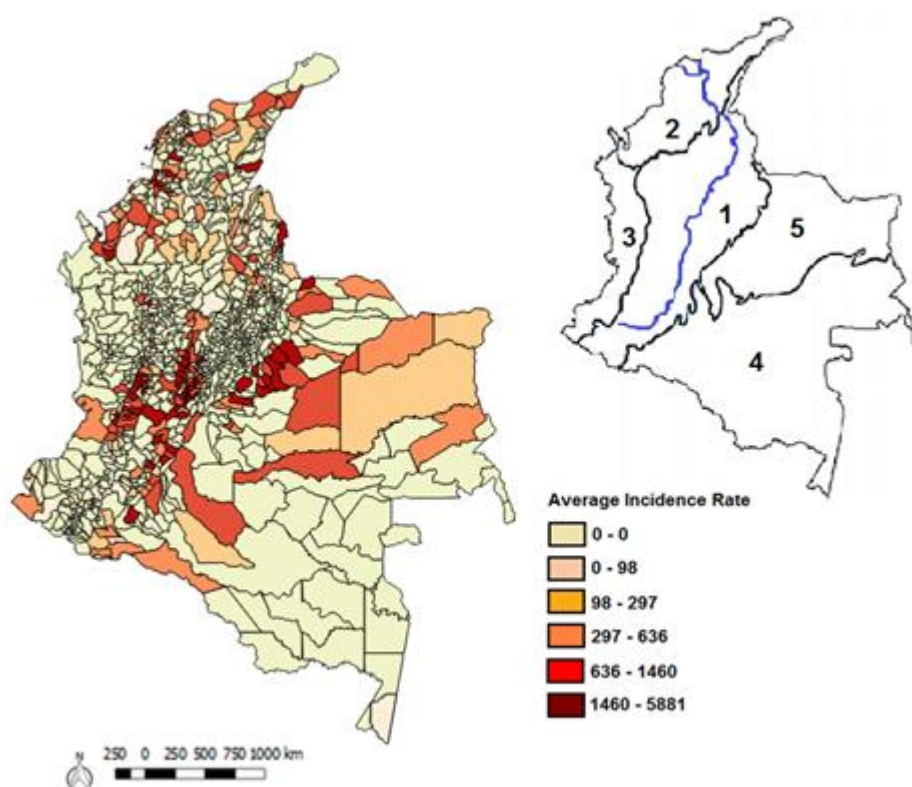


Figure 1: Geographical distribution of the average incidence rates of chikungunya per 100,000 inhabitants in Colombia between 2014 and 2016. Source: SIVIGILA (45). In the top right are indicated the Magdalena River and the regions of the country according to the classification from the Agustín Codazzi Geographic Institute. 1 - Andean; 2 - Caribbean; 3 - Pacific; 4 - Amazon and 5 - Orinoco.

To explore the local autocorrelation (LISA), we analyzed the spatial distribution of the municipalities for each phase (1, 2 and 3) according to the geographic location in the five regions (Atlantic, Pacific, Andean, Orinoco, and Amazon). In phase 1, a High-High positive association was identified in six municipalities (7.6%) located mainly in the western area of the Caribbean region, in the departments of Bolívar and Cesar. In

phase 2, 85 municipalities (21.0%) were identified with a positive association High-High and were located between the Central and Eastern Cordillera, in the departments of Tolima, Huila, and Cundinamarca, near the Magdalena River. Nineteen municipalities (9.5%) presented a positive association High-High in phase 3 (Figure 2B-D). Altogether, these data show a geographic expansion with temporal fluctuations of positive associations in these municipalities.

Considering the entire study period (2014-2016), ten (nine from the Andean region and one from the Atlantic region) of the 110 municipalities detected with a positive neighborhood autocorrelation High-High ($p < 0.05$) showed this correlation in at least two years. On the other hand, 412 municipalities showed a Low-Low ($p < 0.05$) positive neighborhood autocorrelation, thus being considered of lower priority. Of these, 72 municipalities (48 in the Andean region, 18 in the Pacific region, and six in the Amazon region) presented this correlation in at least two years. In addition, 165 municipalities showed a negative neighborhood autocorrelation, with the areas presenting different autocorrelation values: Low-High/ High-Low ($p < 0.05$). Of these, 28 municipalities (18 in the Andean region, seven in the Caribbean region, and three in the Pacific region) presented this negative correlation in at least two years (Table 2).

Altogether, these data demonstrate the dynamics of expansion and distribution of CHIKV in Colombia and, most importantly, the municipalities with neighborhood autocorrelation based on the incidence rates calculated for the study period.

Table 2: Clustering of the municipalities by regions according to the spatial association of the incidence of chikungunya in Colombia, from 2014 to 2016.

Region	Municipalities with spatial association											
	Positive*								Negative**			
	High-High				Low-Low				Low-High/High-Low			
	Phase 1 N= (%)	Phase 2 N= (%)	Phase 3 N= (%)	Total N= (%)	Phase 1 N= (%)	Phase 2 N= (%)	Phase 3 N= (%)	Total N= (%)	Phase 1 No. (%)	Phase 2 No. (%)	Phase 3 No. (%)	Total N= (%)
Caribbean	6 (100)	7 (8.2)	1 (5.3)	14 (12,7)	-	1 (0.3)	19 (16)	20 (4,9)	35 (50)	5 (16.1)	9 (14.1)	49 (29,7)
Pacific	-	17 (20)	-	17 (15,5)	-	49 (16.9)	25 (21)	74 (18,3)	2 (2.9)	8 (25.8)	4 (6.3)	14 (8,5)
Andean	-	52 (61.2)	18 (94.7)	70 (63,6)	1 (33.3)	222 (76.6)	63 (52.9)	286 (69,1)	26 (37.1)	16 (51.6)	43 (67.2)	85 (51,5)
Orinoco	-	9 (10.6)	-	9 (8,2)	-	1 (0.3)	-	1(0,2)	5 (7.1)	2 (6.5)	2 (31)	9 (5,5)
Amazon	-	-	-	-	2 (66.7)	17 (5.9)	12 (10.1)	31(7,5)	2 (2.9)	-	6 (9.4)	8 (4,8)
Total	6	85	19	110	3	290	119	412	70	31	64	165

*Positive spatial association. High-High: incidence value above the average surrounded by neighbors whose values are also above the average; Low-Low: incidence value below the average surrounded by neighbors whose values are also below the average. **Negative spatial association. Low-High: incidence value below the average surrounded by neighbors whose values are above the average; High-Low: incidence value above the average surrounded by neighbors whose values are below the average. N= number. % : percentage.

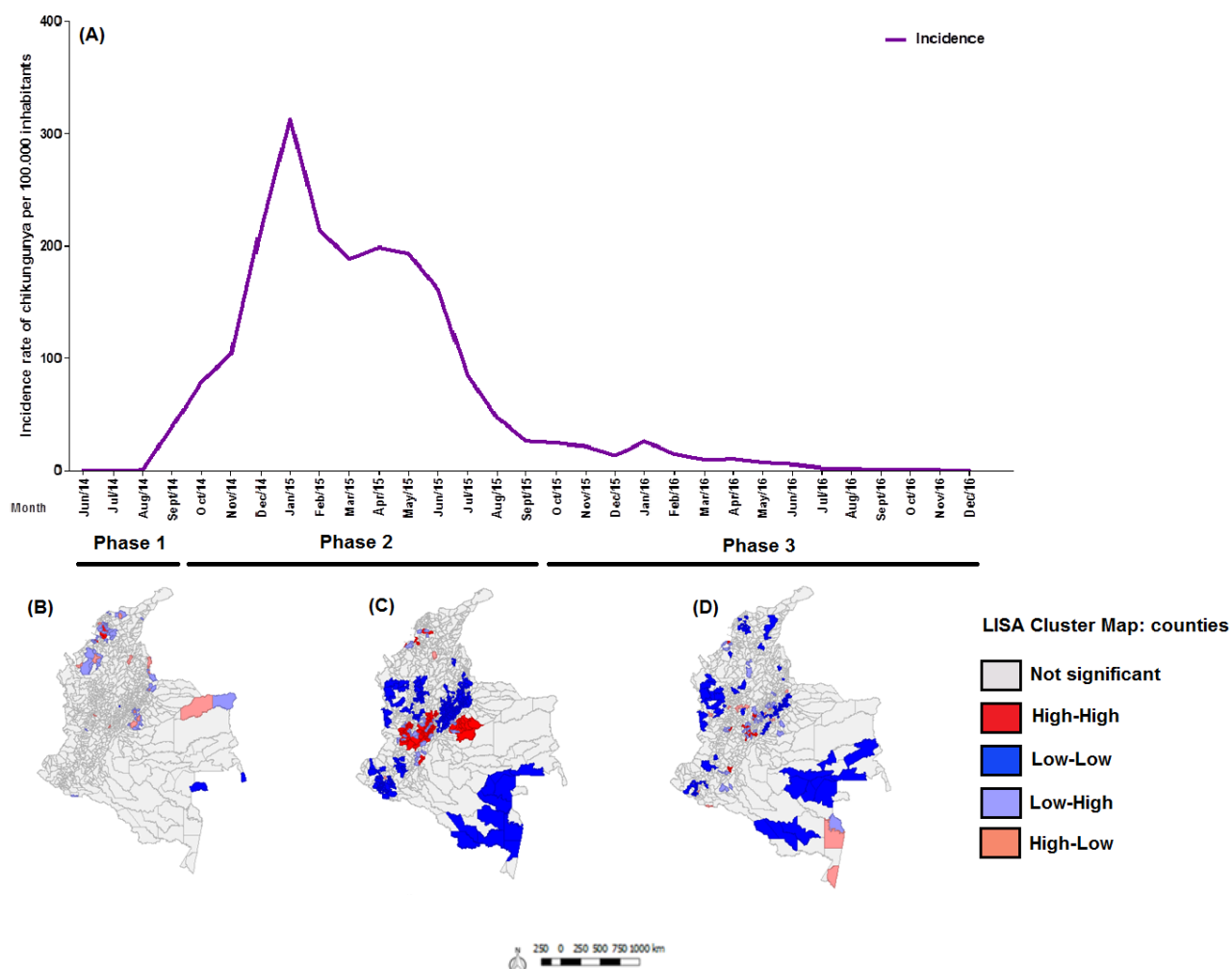


Figure 2: Distribution and spatial neighborhood autocorrelation of the Colombian municipalities affected by chikungunya. (A) Temporal distribution of the incidence rates of confirmed cases of chikungunya by month and year of notification. Three phases have been identified: 1) Period of stability (Jun/2014 - Aug/2014); 2) Period of intense increase (Sep/2014 - Sep/2015); and 3) Period of sharp reduction (Oct/2015 - Dec/2016). (B, C and D) Univariate cluster maps (LISA) indicating the geographic grouping (direct correlation) of the incidence rates in each of the phases 1 (B), 2 (C), and 3 (D)

Discussion

The present study aimed to analyze in detail the chikungunya epidemic spreading in Colombia and to provide an overview of the temporal and spatial dynamics of the disease in the country. This is, to the best of our knowledge, the first study that analyzes the patterns of spatial and temporal distribution discussing priority areas during the epidemic that occurred in the country between 2014 and 2016. During this period, 912 of the 1,222 municipalities in the country (96,7%), presented

heterogeneous average incidence, which varied from 98 to 5,881 cases per 100,000 inhabitants. Of these, 66 (7.2%) concentrated the highest rates (> 1,460 cases per 100,000 inhabitants). This scenario is similar to that documented in epidemics in other countries and territories such as Brazil (38), Dominican Republic (39), and islands such as Reunion and Martinique (13).

Colombia was one of the first countries to present confirmed autochthonous cases of chikungunya in the Andean territory of the continental region of the Americas (14). The first autochthonous cases were confirmed by the Virology Laboratory of the National Institute of Health (INS) in June 2014, in people of Colombian origin who entered the country coming from the Dominican Republic in the acute clinical phase (convalescence) (19). This phase represents a potential risk in the transmission of CHIKV (6).

The epidemic of autochthonous cases began in the Atlantic region and soon spread to the rest of the country and occurred along a temperature gradient that favors the proliferation of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* (32). In this sense, the ecological conditions that are associated with the altitude of the territory, such as precipitation and temperature, can influence the time and location of clusters, as they correlate with the rates of infestation of the two vector species that are the main responsible for transmission of the virus and, therefore, may propitiate the rapid transmission of the autochthonous chikungunya (4,40). Indeed, the cases analyzed in the present study were concentrated in the Andean region in the municipalities near the Magdalena River (65.2%), with a considerable number of cases additionally identified in the Atlantic region (18.1%). These territories are historically endemic to arboviruses and are knowingly affected by dengue epidemics (41). On the other hand, no cases of Chikungunya were observed in the low-temperature areas of the Andes Mountains (including the capital Bogota), which is consistent with the recognized inexistence of vectors in this region (32).

Our analysis of the temporal trends identified three phases of occurrence of the disease in the country. Between June and August 2014, following the entry of the first autochthonous case (19), few cases were observed (period of stability), with detection mainly in the municipality of Mahates, in the department of Bolívar, from

where the disease began to spread in the Atlantic region (19). The low number of cases observed is consistent with the characteristic period of low initial activity of the disease (6).

The period of stability was followed by a phase of intense active transmission between September 2014 and September 2015 (period of intense increase), with the spread of cases to other geographical areas with high concentration of susceptible individuals (i.e., individuals without immunological memory). This behavior is characteristic of the epidemic pattern of this disease (29,42) and correlates with the geographic and demographic characteristics of the territory, which favors the intense dissemination through space and time (28,43).

In the final period (October 2015 to December 2016), the epidemic presented a marked reduction of cases, and incidence rates were low due to the reduction of transmission. Recent studies have shown that the number of cases of chikungunya has decreased where the virus is established, possibly due to the acquired herd immunity (28,44). In addition, the dynamics of vector transmission in relation to the size of the susceptible population can hinder the spread of the disease (39,42,43). Despite the marked decrease in the number of cases, the virus transmission remains active in the territory (45). Moreover, it is important to emphasize that CHIKV has the ability to emerge, re-emerge, and spread to new geographic areas, and it is, therefore, crucial to maintain and continuously implement new strategies for vector surveillance and control (43).

Our results of spatial autocorrelation through the Moran I index allowed us to understand the pattern of distribution of the disease in the country. We identified an effect of spatial agglomeration with statistical significance in each of the three phases of the temporal series and demonstrated a cluster of positive association High-High in 110 municipalities. Studies with spatial approaches for the identification of epidemiological patterns have been carried out for other arboviruses and have identified spatial and temporal clusters of cases of dengue in other countries (46,47).

In Colombia, geographic characteristics favorable to the spread of the virus have been reported around priority areas in the Andean and Atlantic regions, which were susceptible to intervention due to the higher incidence of dengue (20,41,48).

Understanding the positive correlations allows the identification of areas with a high incidence of the disease (High-High). On the other hand, municipalities with potential for the occurrence of future epidemiological outbreaks can be detected by negative spatial associations (Low-High/High-Low), and previous studies have suggested that the accumulation of a susceptible population is essential to trigger arbovirose epidemics (49,50). Therefore, such areas should be a priority for the implementation of public health policies.

The notification data of chikungunya cases in Colombia during the same period have been used to create predictive models of the dynamics of CHIKV transmission and to identify the possible impact and duration of the epidemic at the national, departmental, and municipal scales (33). Another analytical approach has explored different scenarios to predict the occurrence of chikungunya cases based on data from the previous dengue epidemic of 2010 and taking into account the presence of *Ae. aegypti* in regions with and without vector control and a model of individual mobility (32). The latter found that the implementation of vector control according to the dynamics of expansion can lead to a proportional reduction of the number of cases and strengthens the processes of decision-making against new epidemic threats. This strategy prioritizes the clusters of reported cases of dengue and chikungunya and is a predictive epidemiological tool that facilitates targeted interventions and allows for the reduction of costs (4,40,46). Considering that vector control is the main tool available for prevention and control of the arboviruses, the data on transmission dynamics and neighborhood association presented here, together with the information provided by these two predictive models (32,33), represent a strong pillar for directing intervention strategies.

One may argue that the main limitation of this study was the retrospective collection of information from two different sources (the individual and collective forms) available from SIVIGILA. However, it is worth to point out that the data used in our study were recorded in both notification forms, thus allowing the standardization of our analyzes. Our study provides tools that allow for the understanding of the temporal and spatial distribution pattern of this vector-borne disease and will help to identify factors that may be interfering with its incidence and to establish areas for priority intervention. Furthermore, our analyses differ from purely statistical methods

as they capture spatial inequalities through analyses of distribution and the grouping of municipalities into clusters using LISA.

In conclusion, our results show the dynamics of the epidemic behavior of chikungunya in relation to its temporality and spatial distribution. We presented the incidence rates by municipalities and analyzed the spatial autocorrelation in relation to the temporal series, which allowed the detection of the municipalities with negative neighborhood association in different regions of Colombia. Our analysis provides a tool to evaluate scenarios characterized by the co-circulation of different arboviruses. In addition, it allows the monitoring and evaluation according to geographical characteristics, as proposed by the comprehensive management program of the WHO (43), thus contributing to the implementation and optimization of strategies for the prevention and control of this disease.

References

1. Oviedo-Pastrana M, Méndez N, Mattar S, Arrieta G, Gomezccaceres L. Lessons learned of emerging Chikungunya virus in two populations of social vulnerability of the Colombian tropics: epidemiological analysis. *Arch Public Health*. 2018;76:1.
2. Khan AH, Morita K, Parquet Md, Hasebe F, Mathenge EG, Igarashi A. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. *J Gen Virol*. 2002;83:3075-84.
3. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:319–27.
4. Leta, S, Beyene, TJ, De Clercq EM, Amenu K, Kraemer UM, Revie CW. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int J Infect Dis*. 2018;67:25-35.
5. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, et al. Genome-Scale Phylogenetic Analyses of Chikungunya Virus Reveal Independent Emergences of Recent Epidemics and Various Evolutionary Rates. *J Virol*. 2010;84:6497-6504.
6. Pan American Health Organization. Preparation and response before the eventual introduction of chikungunya virus in the Americas. Washington, D.C,2011:3-15.
7. Charrel RN, Leparc-Goffart I, Gallian P, de Lamballerie X. Globalization of chikungunya: 10 years to invade the world. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20:662–663.
8. Araújo VE, Bezerra JM, Amâncio FF, Passos VM, Carneiro M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: Análise do Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(suppl 1):205-216.
9. Messina JP, Pigott DM, Brownstein JS, Hoen AG, Hay SI. A global compendium of human dengue virus occurrence. *Sci Data*. 2014;1.
10. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(3) e2137.
11. Thiberville S, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould E A, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res*. 2013;99(3):345-370.
12. Sasaki Y, Manda S, Sato T, Maeda T, Miyazaki T, Nakanishi K, et al. Chikungunya virus infection presenting with persistent arthralgia without fever. *J Gen Fam Med*. 2015;16(3):204-207.

13. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet*. 2015;383:514.
14. World Health Organization. Chikungunya: Data, Maps and Statistics. [cited 2018 Oct 12]. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5927&item=chikungunya&type=statistics&Itemid=40931&lang=en.
15. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, Mcgee CE, Higgs S. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog*. 2007;3(12): e201.
16. Lanciotti RS, Valadere AM. Transcontinental movement of Asian Genotype Chikungunya Virus. *J Emerg Infect Dis*. 2014;20:1400-1402.
17. Mattar S, Miranda J, Pinzon H, Tique V, Bolanos A, Aponte J, et al. Outbreak of chikungunya virus in the North Caribbean area of Colombia: Clinical presentation and phylogenetic analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(10):1126–1132.
18. Kumar A, Mamidi P, Das I, Nayak TK, Kumar S, Chhatai J, et al. A novel 2006 Indian outbreak strain of chikungunya virus exhibits different pattern of infection as compared to prototype strain. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85714.
19. National Institute of Health of Colombia. National Epidemiological Fortnightly Report. Chikungunya in Colombia, the beginning of the indigenous transmission, 2014 [in Spanish].2014 [cited 2018 Sep 24]. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2019%202014%20num%2018.pdf>.
20. National Institute of Health and Ministry of Health and Social Protection of Colombia. Annex 3: Surveillance guidelines in public, entomological and laboratory health before the introduction of the Chikungunya virus in Colombia 2014[in Spanish].2014 [cited 2018 Nov 7]. [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists-/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo 3 Lineamientos de Vigilancia CHIKV 2014.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists-/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo%203%20Lineamientos%20de%20Vigilancia%20CHIKV%202014.pdf).
21. World Health Organization. Global vector control response 2017-2030. 2017 [cited 2018 Oct 12]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259205/9789241512-978eng.pdf?sequence=1>.
22. Magori K, Legros M, Puente ME, Focks DA, Scott TW, Lloyd AL, et al. Skeeter buster: a stochastic, spatially explicit modeling tool for studying *Aedes Aegypti* population replacement and population suppression strategies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(9):508.
23. Colin R, Trisalyn AN. Review of software for space-time disease surveillance. *Int J Health Geogr*. 2010;9:9-16.

24. Grefenstette JJ, Brown ST, Rosenfeld R, DePasse J, Stone NT, Cooley PC, et al. FRED (a Framework for Reconstructing Epidemic Dynamics): an open-source software system for modeling infectious diseases and control strategies using census-based populations. *BMC public health*. 2013;13(1):940.
25. Ramos AC, Yamamura M, Arroyo LH, Popolin MP, Chiaravalloti NF, Palha PF, et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):1-15.
26. Cabral-Miranda W, Chiaravalloti NF, Barrozo LV. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Trop Med Int Health*. 2014;19:1504-1514.
27. Padilla JC, Lizarazo FE, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Epidemiology of the main vector-borne diseases in Colombia, 1990-2016 [in Spanish]. *Biomédica*. 2017;37(Supl.2):27-40.
28. Zambrano LI, Sierra M, Lara B, Rodríguez-Núñez I, Medina MT, Lozada-Riascos CO, et al. Estimating and mapping the incidence of dengue and chikungunya in Honduras during 2015 using Geographic Information Systems (GIS). *J Infect Public Health*. 2017;10(4):446-456.
29. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutierrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1>.
30. Nsoesie EO, Kraemer MU, Nick G, Pigott DM, Brady OJ, Moyes CL, et al. Global distribution and environmental suitability for chikungunya virus, 1952 to 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(20):1-12.
31. Rodríguez-Morales AJ, Cárdenas-Giraldo EV, Montoya-Arias CP, Guerrero-Matituy EA, Bedoya-Arias J.E, Ramírez-Jaramillo V, et al. Mapping chikungunya fever in municipalities of one coastal department of Colombia (Sucre) using geographic information system (GIS) during 2014 outbreak: Implications for travel advice. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(3):256-258.
32. España G, Grefenstette J, Perkins A, Torres C, Campo Carey A, Diaz H, Van Panhuis, WG. Exploring scenarios of chikungunya mitigation with a data-driven agent-based model of the 2014–2016 outbreak in Colombia. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-11.
33. Moore SM, Bosch QA, Siraj AS, Soda KJ, España G, Campo A, et al. Local and regional dynamics of chikungunya virus transmission in Colombia: the role of mismatched spatial heterogeneity. *BMC Med*. 2018;16(1):1-16.

34. National administrative department of statistics. Statistics demography and population of Colombia [in Spanish]. 2018[cited 2018 Jul 1]. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion>.
35. Druck S, Carvalho M, Câmara G, Monteiro A. Spatial analysis of spatial data [in Portuguese]. Embrapa [internet]. 2004 [cited 2018 Jul 21].
36. Moran PA. The interpretation of statistical maps. Journal of the Royal Statistical Society B. Scientific Research an Academic Publisher. 1948;10:243-251.
37. Anselin L. A Local Indicator of Spatial Association- LISA. Vol.27. Geographical Analysis. Ohio USA: State University Press, 1995;2: 93-115.
38. Ministry of Health Brazil. Epidemiological Newsletter EW 32 of 2018 [in Portuguese].2018 [cited 2018 Oct 19]. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images-pdf/2018/outubro/05/Vol.%2049%20N%C2%BA%2035.pdf>.
39. Pimentel R, Skewes-Ramm R, Moya JChikungunya in the Dominican Republic: lessons learned in the first six months [in Spanish]. Rev. Panam Salud Publica. 2014;36(5):336-341.
40. Lee JS, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Lee KS, Sirivichayakul C, et al. A multi-country study of the economic burden of dengue fever: Vietnam, Thailand, and Colombia. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(10):1-17.
41. Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R. Dengue in Colombia: Epidemiology of reemergence to hyperendemia. Regional epidemiology of the dengue transmission in Colombia [in Spanish]. Bogota. Printing guides; 2012: 35-70.
42. Roche B, Gaillard B, Léger L, Pélagie-Moutenda R, Sochacki T, Cazelles B, et al. An ecological and digital epidemiology analysis on the role of human behavior on the 2014 Chikungunya outbreak in Martinique. Scientific Reports. 2017; 7(1):1-8.
43. World Health Organization. Integrated Management Strategy for Dengue Prevention and Control in the Region of the Americas. Dengue. Epidemiology and regional response. Washington; 2018:7-24.
44. Manore CA, Hickmann KS, Xu S, Wearing HJ, Hyman JM. Comparing dengue and chikungunya emergence and endemic transmission in *A. aegypti* and *A. albopictus*. J Theor. Biol. 2014;356: 174–191.
45. National Institute of Health of Colombia. Epidemiological Surveillance System. Databases of the chikungunya disease (code 217), from 2014 to 2016 [in Spanish]. 2014.

46. Carvalho RM, Nascimento LF. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(6):565-570.
47. Desjardins MR, Whiteman A, Casas I, Delmelle E. Space-time clusters and co-occurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. *Acta Trop.* 2018;185: 77–85.
48. Jiménez-Silva CL, Carreño MF, Ortiz-Baez AS, Rey L, Villabona-Arenas CJ, and Ocazonez R. Evolutionary history and spatio-temporal dynamics of dengue virus serotypes in an endemic region of Colombia. *PLoS ONE.* 2018;13:e0203090.
49. Liu K, Zhu Y, Xia Y, Zhang Y, Huang X, Huang J, et al. Dynamic spatiotemporal analysis of indigenous dengue fever at street-level in Guangzhou city, China. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2018; 12(3): 1-15.
50. Lowe R, Barcellos C, Coelho C, Bailey T, Coelho G, Graham R, et al. Dengue outlook for the World Cup in Brazil: an early warning model framework driven by real-time seasonal climate forecasts. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14(7): 619–626.

6.3 Capítulo 3

Tendência temporal e caracterização clínica de dengue considerando a entrada de chikungunya no Estado de Minas Gerais, Brasil, 2010 a 2016.

Resumo

Introdução: A introdução do vírus da chikungunya (CHIKV) no território endêmico para dengue torna-se um desafio para as autoridades de saúde pública, devido às altas taxas de morbidade, complicações clínicas e letalidade que estas arboviroses ocasionam. No presente estudo, foi analisada a dinâmica temporal e avaliadas as características sociodemográficas e clínicas da dengue considerando a entrada da chikungunya no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais e estudo descritivo dos casos de dengue e chikungunya notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2010 a 2016. **Resultados:** Foram incluídos 1.256.287 casos, deles 1.249.607 (99,9%) corresponderam a dengue e 801 casos evoluíram para óbito; e 507 casos (00,1%) de chikungunya, tendo um caso evoluído para óbito. No ano de 2014, com o ingresso gradual de casos autóctones de chikungunya identificou-se o mesmo padrão de distribuição temporal para as duas doenças até o ano de 2016. A média de idade foi de 31,2 (mediana 28 anos) para dengue, e 30,2 (mediana 34 anos) para chikungunya. As manifestações clínicas para dengue grave que indicaram gravidade de maior significância foram: extravasamento de plasma (56,5%; IC95% 53,4-59,6) e pressão de pulso <20 mmHg (54,6%; IC95%51,3-58,0). Quando comparados ao grupo etário de 5 a 14 anos, pacientes de 50 a 64 anos e pacientes com 65 anos ou mais, apresentaram 1,9 e 8,8 vezes maior risco de óbito, respectivamente. A confirmação laboratorial foi de 34% para dengue e 49,7% para chikungunya. **Conclusão:** A identificação da co-circulação destas duas arboviroses, a partir das tendências temporais, forneceram informação da dinâmica de transmissão, foram conhecidos os potenciais indicadores de gravidade da dengue, permitindo avaliar a letalidade de acordo com o sexo e faixa etária e estimativa para o risco de óbito.

Palavras-chave: Dengue, chikungunya, temporalidade, sinais e sintomas, risco.

Introdução

As doenças dengue e a chikungunya são arboviroses transmitidas ao homem pela picada de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes* (TAUIL, 2001; FORATTINI e BRITO, 2003; PAUPY et al., 2010; LETA et al., 2018). São provocadas pelo *Dengue vírus* (DENV) que pertence ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* (HALSTEAD, 1981; PAHO, 2016); e pelo vírus da chikungunya (CHIKV), pertencente ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae* (PIALOUX, 2007; WEAVER e VASILAKIS, 2009; POWERS et al., 2011), respectivamente.

As condições climáticas em países tropicais e subtropicais, a urbanização desordenada, a degradação do meio ambiente e a oferta de recipientes descartáveis e de armazenamento de água, são alguns dos fatores, que proporcionam a reprodução e a manutenção dos mosquitos vetores em diferentes ambientes (TAUIL, 2002; SILVA et al., 2008; STANAWAY et al., 2013; ROIZ et al., 2018; YAMASHITA et al., 2018).

No Brasil, a introdução do CHIKV no território endêmico para dengue, tornou-se um problema para a saúde pública (MS/Brasil, 2017). Já que a dengue tem padrão endêmico-epidêmico com epidemias que ocorrem a cada três ou cinco anos (BRITO et al., 2017; FREITAS et al., 2017; MACCORMACK-GELLES et al., 2018; SILVA et al., 2018). A alta incidência desta arbovirose se dá pela ampla distribuição do vetor associada à dispersão dos quatro sorotipos, nos estados brasileiros (PAIXÃO et al., 2017; SALLES et al., 2018; MS/Brasil, 2018). A chikungunya, por sua vez, desde suas primeiras notificações no Brasil, nos anos de 2014 e 2015, tem a capacidade de emergir, se espalhar rapidamente para novas áreas geográficas, produzindo surtos explosivos da doença (NUNES et al., 2015; PAHO 2017).

Estas doenças de transmissão vetorial apresentam sintomas iniciais similares e espectro clínico que variam de formas assintomáticas a quadros clínicos graves, que podem evoluir para óbito (PAIXÃO et al., 2017; PAHO, 2016, SEHRAWAT et al., 2018). A dengue apresenta diferentes formas de manifestação que vão de uma síndrome febril inespecífica até o comprometimento hemodinâmico pelo extravasamento plasmático com posterior hemorragia e comprometimento de órgãos

(DÍAZ et al., 2006; PAHO, 2016). No caso da chikungunya, esta pode apresentar rápida disseminação e padrão de comportamento clínico com distúrbios neurológicos e artralgia causando uma diminuição representativa da qualidade de vida, devido a sua cronicidade (RAMACHANDRAM et al., 2012; NUNES et al., 2015; RODRIGUEZ et al. 2016; VAN et al., 2017), que pode ocasionar acentuação dos sintomas articulares e comprometimento reumático inflamatório (RODRIGUEZ et al., 2016; VAN et al., 2017).

A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) reportou na região das Américas 533.646 casos de dengue no ano de 2018, e destes 247.393 casos (46,4%) aconteceram no Brasil. Apesar da baixa taxa de mortalidade da doença, 47,6% das mortes confirmadas (141 mortes do Brasil de 296 ocorridas nas Américas) aconteceram no Brasil (PAHO, 2018). Adicionalmente, a dengue tem sido responsável pela perda considerável de anos saudáveis de vida no país (DALY), pois afeta pessoas de todas as faixas etárias. No Brasil, a taxa de DALY por 100.00 habitantes e padronizadas por idade, aumentaram 266,1% entre 1990 (5,9/100.00 habitantes) e 2015 (21,9/100.00 habitantes) (ARAÚJO et al., 2017). O segundo estado com maior número de casos da doença em 2018 foi Minas Gerais, sendo responsável por 11,4% das notificações no país (30.357 de 265.934 casos no Brasil) (MS/Brasil, 2018).

Em relação à chikungunya, no ano de 2013, o vírus atingiu a região do Caribe das Américas, espalhando-se rapidamente para territórios vizinhos, sendo confirmados 111 casos (PAHO, 2014). No ano de 2017, a chikungunya foi registrada em 27 países do Continente Americano, sendo o Brasil responsável por 98,9% dos casos notificados (121.734 de 123.087 casos) e por 98% das mortes confirmadas (99 de 101 óbitos) da doença, (PAHO, 2017). Na região Sudeste, o Estado de Minas Gerais teve o registro de 8,8% dos casos (16.320 de 185.593 casos), sendo o segundo na colocação de maior número de casos no país em 2017 (MS, 2017).

Considerando-se este cenário, conhecer o padrão temporal da dengue, em relação ao ingresso de novas doenças causadas por vírus como o CHIKV, é necessário para se caracterizar a epidemiologia destas doenças nas regiões endêmicas. Isso permitiria avaliar a morbidade, a partir das características

sociodemográficas e clínicas de acordo com sua gravidade, levando-se a uma estimativa mais abrangente para fazer um diagnóstico diferencial adequado (SILVA et al., 2008; BRATHWAIT et al., 2012). Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar a dinâmica temporal para conhecer as tendências sociodemográficas, clínicas e o risco de evolução para óbito por dengue, a partir do ingresso da chikungunya no Estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2010 e 2016.

Metodologia

Área de estudo

O Estado de Minas Gerais é uma das 27 unidades federativas do Brasil, e está localizado na região Sudeste do país. É o quarto estado com a maior área territorial, apresentando 586.521,24 Km², e o segundo em número de habitantes com população estimada em 21.119.536 habitantes em 2017, e densidade demográfica de 33,41 habitantes/Km² (IBGE, 2018). Seu território é subdividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões que apresentam 853 municípios (IBGE, 2018).

Tipo de estudo e fonte de dados

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais e de um estudo descritivo das características demográficas e clínicas dos casos confirmados de dengue (dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave e óbitos para dengue) e chikungunya, que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Estado de Minas Gerais no período de 2010 a 2016. Todos os casos foram confirmados pelo critério clínico epidemiológico ou laboratorial, de acordo com a gravidade definida pela Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO, 2016), levando em consideração o protocolo descrito pelo Ministério da Saúde (2016).

Os casos foram coletados a partir da informação disponível nas fichas de notificação para estas doenças no SINAN:

- Versão NET, 2010-2013:

- ✓ Dengue Sinan NET/ Sinan online, SVS, 01/11/2009.
- Versão NET, 2014-2016
 - ✓ Chikungunya/Dengue Sinan Online, SVS, 14/03/2014.
- Dados populacionais das 12 mesorregiões do estado, obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Análise de dados e população de estudo

No Brasil, dengue e chikungunya são doenças de notificação compulsória. Porém, inicialmente a notificação de dengue foi feita pela ficha individual “Dengue Sinan NET/ Sinan online, SVS, 01/11/2009”. No ano de 2014 a ficha “Chikungunya/Dengue Sinan Online, SVS, 14/03/2014” foi modificada em dois novos critérios: 1) notificação na mesma ficha de duas arboviroses dengue e chikungunya; 2) atualização da classificação final da dengue, adotando a definição de caso de acordo com a severidade como segue:

- a) Dengue clássica passou para dengue;
- b) Acrescentou-se o critério de classificação de dengue com sinais de alarme;
- c) Dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque foram agrupadas em dengue grave (PAHO, 2014).

As duas fichas que passaram a ser utilizadas, constituíram-se como fontes de informação para os bancos de dados. Os dados básicos coletados nas duas fichas foram: sexo, idade, raça, zona de residência, código do país, departamento e município, data de início dos primeiros sintomas, data de notificação e semana epidemiológica, e classificação final do caso, com seu respectivo critério de classificação. Além disso, para os casos de dengue, foram coletadas as manifestações clínicas, excluindo-se os casos sem preenchimento.

Durante o período analisado neste estudo (2010 a 2016), estas bases de dados do SINAN reuniram as informações procedentes das fichas de notificação individual. Para dengue foram organizados dois bancos de dados:

- a) Notificação de casos feita do ano de 2010 até 2013;

- b) Notificação de casos feita do ano de 2014 até 2016, com a atualização da classificação final segundo a gravidade. No ano de 2014, iniciou-se a notificação de casos autóctones de chikungunya, que passaram a ser incluídos no banco de dados. Por esse motivo, os dados foram padronizados com as mesmas variáveis para serem analisados, utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2013.

Durante o período de estudo, de janeiro de 2010 [Semana epidemiológica (SE) 1] a dezembro de 2016 (SE 52) para dengue, e de setembro (SE 39) de 2014 até dezembro de 2016 (SE 52) para chikungunya, 1.468.956 casos com diagnóstico de doenças causadas por estas arboviroses foram notificados no SINAN, no Estado de Minas Gerais. Destes, 1.468.449 (99,97%) casos foram de dengue e 507 (0,03%) referiram-se à chikungunya. Entre eles, 212.657 casos de dengue foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios clínicos, epidemiológicos ou laboratoriais.

Assim, os 1.255.792 casos de dengue confirmados restantes foram incluídos no presente estudo, sendo [1.249.607 (99,5%) de dengue, 3.603 (0,3%) de dengue com sinais de alarme e 2.582 (0,2%) de dengue grave]. Destes casos confirmados, evoluíram para óbito 801. Em relação aos 507 casos de chikungunya reportados no estudo, um evoluiu para óbito (Figura 1).

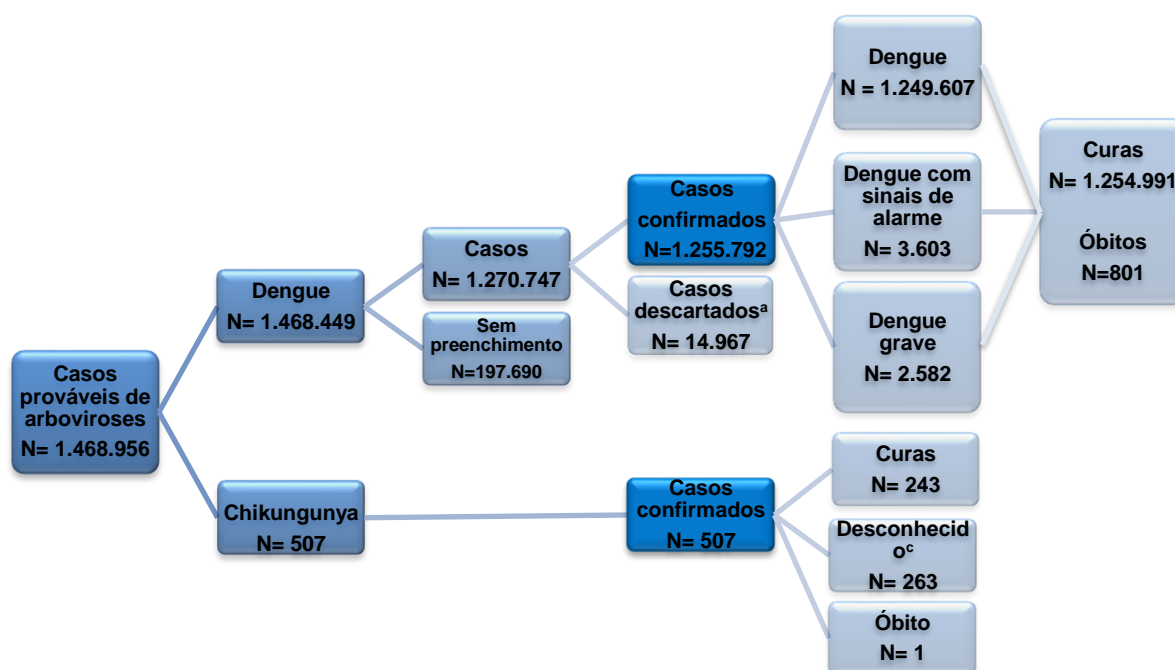
Análise estatística

Os dados foram analisados em três fases. Na primeira, os casos confirmados foram agrupados por ano, segundo a classificação final pela gravidade para caso de dengue, e para chikungunya ficaram os casos confirmados.

Em seguida, as taxas de incidência anuais, mensais e específicas por sexo e faixa etária, foram calculadas utilizando-se os dados da população de risco, estimados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no Estado de Minas Gerais, Brasil, dos anos de 2010 (para os casos dos anos de 2010 até 2014) e de 2015 (para os casos dos anos de 2015 e 2016), utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2013.

Posteriormente foi feita a análise descritiva dos dados incluindo cálculos de frequência para as variáveis categóricas dos dados sociodemográficos,

características clínicas (sinais e sintomas) e cálculo das taxas de letalidade e estimativa para o risco de óbito.



^a Casos sem preenchimento (N= 197.690); ^b Casos descartados por critérios laboratoriais (N= 14.967); ^c Casos com sinais de alarme classificados pela notificação feita a partir do ano 2014 até 2016; ^d Desconhecido: notificações sem preenchimento da evolução clínica; Data de acesso ao banco de dados: 3 de outubro de 2017 .

Figura 1: Fluxograma de casos analisados de acordo com as notificações das arboviroses dengue e chikungunya no Estado de Minas Gerais, no período de 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE nº. 67501317.7.0000.5149). Os dados foram analisados considerando-se o anonimato dos pacientes.

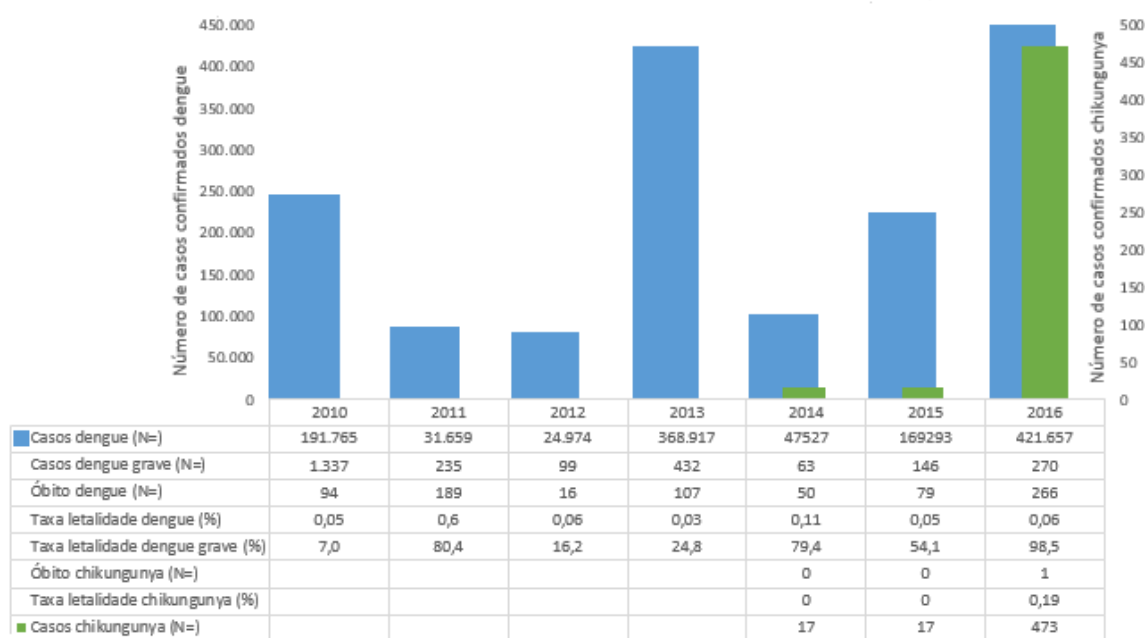
Resultados

Análise descritiva

Foram confirmados 1.255.792 casos de dengue no período de estudo e destes, 426.522 (34,0%) foram confirmados pelo critério laboratorial: sorologia IgM [364.281 (85,4%)], isolamento viral NS1 [59.823 (14,0%)] e reação em cadeia da polimerase (PCR) [2.418 (0,6%)]. Porém, dos 801 casos que evoluíram para óbito, 687 casos

(85,7%), foram confirmados laboratorialmente. Adicionalmente, foram analisadas 3.211 amostras para detecção dos sorotipos virais da dengue, das quais corresponderam 2.932 (91,3%) amostras ao DENV-1, 62 (1,9%) ao DENV-2, 21 (0,7%) ao DENV-3 e 196 (6,1%) ao DENV-4. Do total de casos, 829.258 (66,0%), foram confirmados pelo critério clínico-epidemiológico. Em relação à chikungunya, 507 casos autóctones foram confirmados de 2014 (SE 39) a 2016 (SE 52), dos quais 252 (49,7%) foram confirmados pelo critério laboratorial e 255 (50,3%) pelo critério clínico-epidemiológico.

Os anos de 2010, 2013 e 2016 concentraram 982.339 (78,2%) casos de dengue. O ano de 2016 foi o que obteve a maioria dos registros com 421.657 (33,6%) dos casos confirmados. Dos 801 casos que evoluíram para óbito, 266 (33,2%) aconteceram naquele mesmo ano, com a maior letalidade por dengue grave (98,5%). Já, no ano de 2014, teve início a notificação de casos de chikungunya com posterior incremento no ano de 2016, com a evolução de um deles para óbito (Figura 2).



N= número de casos ou óbitos. % = porcentagem.

Figura 2: Número de casos confirmados das arboviroses: dengue (dengue, dengue grave e óbito por dengue) e chikungunya, em relação à taxa de letalidade no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

As taxas de incidência foram avaliadas por 100.000 habitantes por mês. Nos anos de 2010 a 2013, as notificações de casos referiram-se apenas à dengue, que se manifestou em três fases: (1) período de incremento progressivo a partir de dezembro e pico nos meses de março e abril [2010 (296,59); 2011 (36,30); 2012 (23,99) e 2013 (726,73)]; (2) período de redução gradual até julho; e (3) um período de relativa estabilidade de julho até novembro (Figura 3A). No ano de 2014 com o ingresso gradual de casos autóctones de chikungunya (setembro), identificou-se o mesmo padrão de distribuição para as duas doenças até o ano de 2016. Os picos aconteceram de igual forma nos meses de março e abril para dengue [2014 (61,84); 2015 (261,02); 2016 (788,38)], e para a chikungunya no ano de 2014 em dezembro (0,029); 2015 em novembro (0,024) e 2016 em março (0,872) (Figura 3B, 3C e 3D).

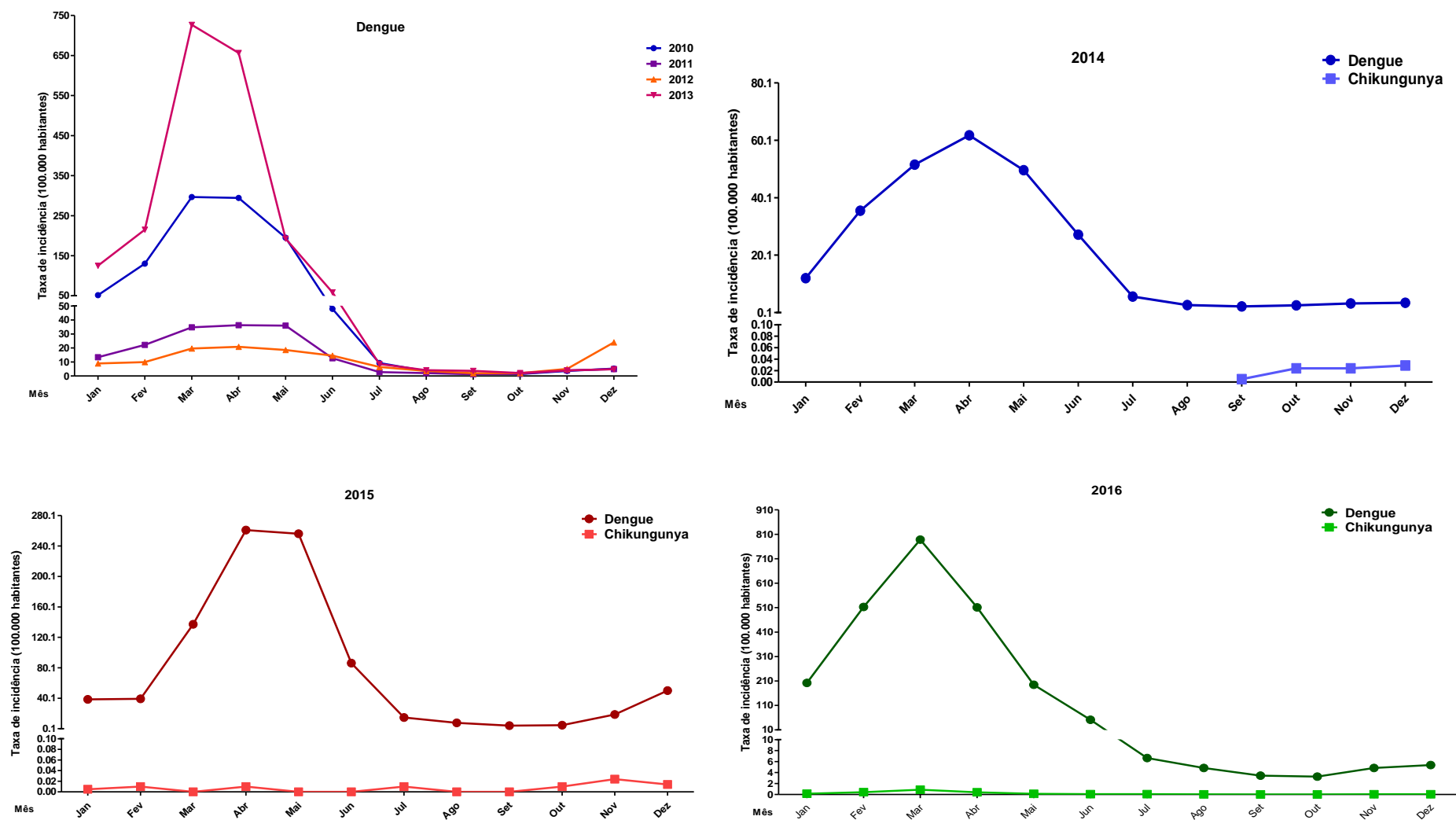


Figura 3: Taxas de incidência para dengue e chikungunya por 100.000 habitantes de acordo com o mês de notificação no Estado de Minas Gerais, Brasil, 2010 a 2016. (A) Anos 2010, 2011, 2012 e 2013 apenas para dengue. (B) Ano 2014. (C) Ano 2015. (D) Ano 2016. Fonte: SINAN (2016)

Sobre a raça e a zona de moradia, foi necessário extrair os casos que estiveram sem preenchimento ou classificados como ignorados. Para estas duas doenças, a maioria dos pacientes era do sexo feminino e residia na região urbana, era parda para dengue e branca para chikungunya (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas dos casos de dengue e chikungunya no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Variável	Dengue						Chikungunya	
	Dengue ^a		Dengue grave		Óbito		SE 39 do 2014 até SE 52 do 2016	
	SE 1 do 2010 até SE 52 do 2016	SE	SE 1 de 2010 até SE 52 do 2016	SE	SE 1 do 2010 até SE 52 do 2016	SE	SE 1 do 2010 até SE 52 do 2016	SE 1 do 2010 até SE 52 do 2016
(N= 1.253.210)	%	(N = 2.570)	%	(N = 801)	%	(N = 507)	%	
Sexo								
Feminino	713.041	56,9	1.333	51,9	406	50,7	371	73,2
Masculino	540.169	43,1	1.237	48,1	395	49,3	136	26,8
Faixa etária								
0-4	33.266	2,7	121	4,7	27	3,4	6	1,2
5-14	140.421	11,2	361	14,0	62	7,7	24	4,7
15-29	412.227	32,9	524	20,4	102	12,7	105	20,7
30-49	412.249	32,9	625	24,3	173	21,6	208	41,0
50-64	182.559	14,6	482	18,8	154	19,2	119	23,5
>65	72.488	5,8	457	17,8	283	35,3	45	8,9
Raça*								
Branca	384.565	42,6	873	34,0	259	32,3	175	48,9
Preta	79.843	8,8	421	16,4	164	20,5	22	6,1
Parda	426.605	47,2	1.106	43,0	339	42,3	158	44,1
Outras ^b	12.641	1,4	170	6,6	39	4,9	3	0,8
Zona*								
Urbana	1.111.302	97,2	1.980	77,0	682	85,1	440	95,0
Rural	29.662	2,6	95	3,7	21	2,6	23	5,0
Peri-urbana	2.108	0,2	495	19,3	98	12,3	-	-

^aCasos de dengue (N = 1.249.607) e dengue com sinais de alarme (N = 3.603); ^bOutros: amarelo e indígena; *Número de casos extraídos sem preenchimento ou classificados como ignorados: raça (N= 349.556); zona (N= 110.138); SE: semana epidemiológica; %: porcentagem.

Quanto ao perfil demográfico dos pacientes para estas arboviroses, a média de idade para dengue e dengue com sinais de alarme foi de 31,2 (mediana 28 anos), com 32,9% dos pacientes para cada uma das faixas etárias de 15 a 29 anos, e 30 a 49 anos. A idade média dos pacientes com dengue grave foi de 40,2 (mediana 49 anos) e 24,3% dos pacientes tinham entre 30 a 49 anos. A média de idade dos pacientes que evoluíram para óbito por dengue foi de 54,4 (mediana 58 anos), com

35,3% dos pacientes com idade maior de 65 anos. Para a chikungunya a média de idade foi de 30,2 (mediana 34 anos) e 41,0% tinham entre 30 e 49 anos (Figura 4 e Tabela 1).

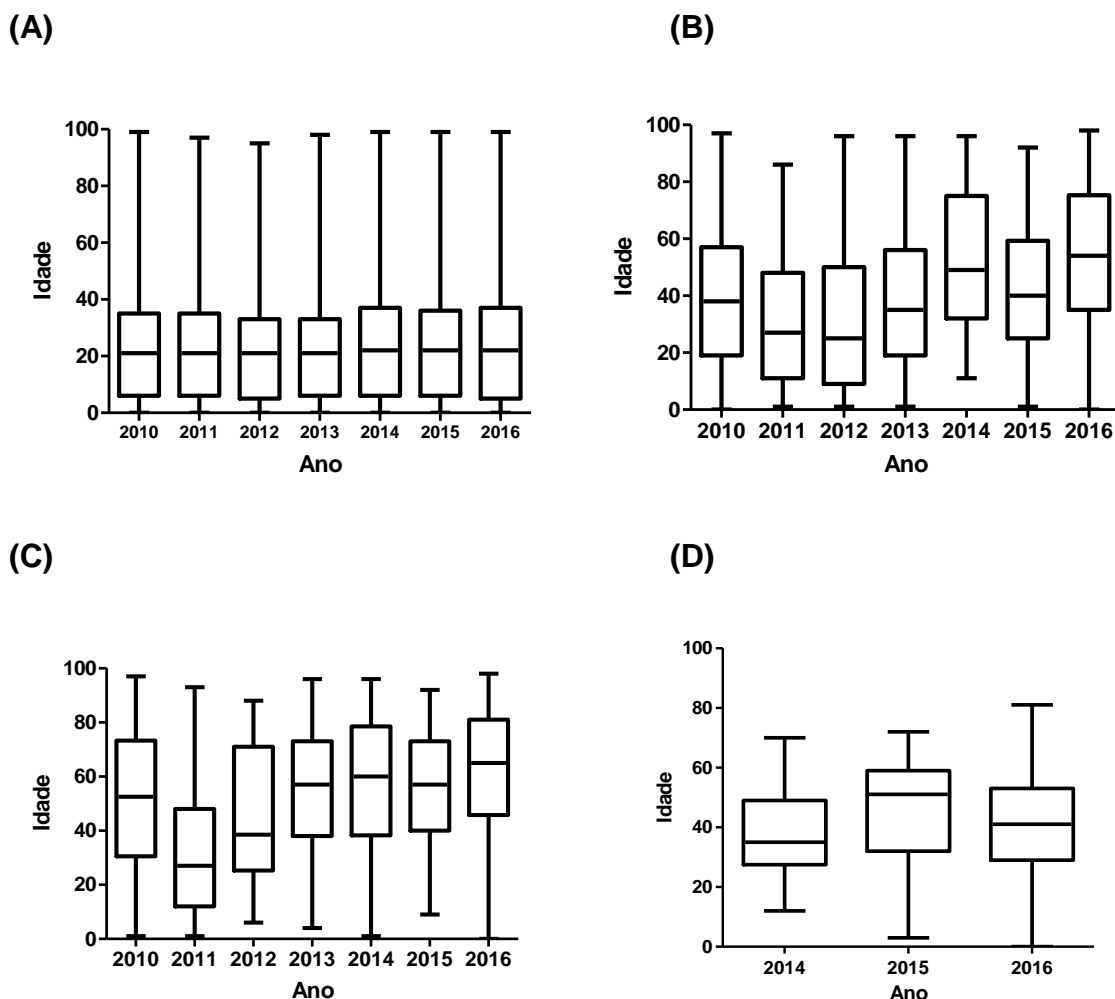


Figura 4: Distribuição das notificações por idade para (A) dengue e dengue com sinais de alarme; (B) dengue grave; (C) óbitos por dengue e (D) chikungunya, no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Com respeito às características clínicas, entre os pacientes com dengue, os sintomas observados em relação à classificação final de acordo com a severidade foram febre (67,5%; IC 95% 67,4-67,7), dor de cabeça (41,7%; IC 95% 41,5-41,8) e mialgia (41,5%; IC 95% 41,3-41,6). Em relação à dengue com sinais de alarme, os sintomas mais frequentes foram diminuição de plaquetas (48,4%; IC 95% 47,9-49,9), sangramento de mucosa (19,3%; IC 95% 18,4-20,2) e leucopenia (18,5%; IC 95%

17,4-19,7). Os principais sintomas observados entre os pacientes com dengue grave foram extravasamento de plasma (56,5%; IC 95% 53,4-59,6) e pressão de pulso <20 mmHg (54,6%; IC 95% 51,3-58,0) (Tabela 2). Não foi possível fazer análise das variáveis clínicas para chikungunya por ausência desta informação nos dados coletados.

Dos pacientes com dengue e dengue com sinais de alarme, foram hospitalizados 17.682 casos (1,4%). Porém, dos 2.570 casos que evoluíram para dengue grave e precisaram de monitoramento hemodinâmico com manejo médico integral, 2.112 casos (82,2%) foram hospitalizados. Evoluíram para óbito 801 casos, e destes 697 casos (87%) foram hospitalizados. No que concerne à chikungunya, foram hospitalizados 17 casos (3,3%) e destes um caso (0,2%) evoluiu para óbito.

Tabela 2: Manifestações clínicas de acordo com a severidade da dengue no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Sinais e sintomas	Confirmação clínica	
	N=	% (IC95%)
Dengue (N=)		
Febre (294.067)	198.788	67,5 (67,4-67,7)
Dor de cabeça (294.067)	122.651	41,7 (41,5-41,8)
Dor retro-ocular (294.067)	59.303	20,2 (20,0-20,3)
Mialgia (294.067)	121.980	41,5 (41,3-41,6)
Artralgia (294.067)	21.872	7,4 (7,3-7,5)
Erupção cutânea ^a (294.067)	35.677	12,1 (12,0-12,3)
Dengue com sinais de alarme		
Dor abdominal (1.879)	56	3,0 (2,3-3,8)
Vômito (324.110)	32.381	10 (9,8-10,1)
Irritabilidade e letargia (2.120)	18	0,8 (0,5-1,3)
Hipotensão (2.120)	21	1,0 (0,6-1,5)
Hepatomegalia (2.120)	7	0,3 (0,1-0,7)
Sangramento da mucosa ^b (7.892)	1.524	19,3 (18,4-20,2)
Leucopenia ^c (4.125)	764	18,5 (17,4-19,7)
Diminuição de plaquetas (4.125)	1.998	48,4 (47,9-49,9)
Acumulação de fluidos ^d (4.125)	12	0,3 (0,16-0,50)
Fragilidade capilar ^e (564.705)	17,809	3,1 (3,1-3,2)
Dengue grave		
Extravasamento de plasma ^f (998)	564	56,5 (53,4-59,6)
Vazamento vascular (2.498)	231	9,2 (8,2-10,5)
Pulso fraco ou indetectável (1.309)	484	37,0 (34,4-40,0)
Pressão de pulso < 20 mmHg (898)	490	54,6 (51,3-58,0)
Perfusão capilar > 2 seconds (2.458)	291	11,8 (10,6-13,2)
Acumulação de líquidos ^g (2.498)	98	3,9 (3,2-4,8)
Taquicardia (1.288)	118	9,2 (7,7-10,8)
Hipotensão arterial (late phase) (1.198)	101	8,4 (7,0-10,1)
Hemorragia severa ^h (3.998)	451	11,3 (10,3-12,3)
Comprometimento de órgãos ⁱ (1.398)	122	8,7 (7,3-10,4)

^aerupção cutânea, exantema; ^bepistaxe, gengivorragia; ^cleucócitos<1,000; ^dedema pulmonar; ^epetéquias ou teste de torniquete positivo; ^faumento progressivo do hematócrito; ^gchoque ou desconforto respiratório devido a vazamento grave de plasma; ^hhmetrorragia, hematúria, sangramento do SNC, sangramento gastrointestinal (hematêmese, melenas); ⁱmiocardite, comprometimento hepático alteração das transaminases (AST/ALT > 1.000), alteração neurológica, disfunção cardiorrespiratória; N=número de casos; %: porcentagem; IC: Intervalo de confiança.

Enquanto à letalidade para dengue e dengue grave, em relação ao sexo, não houve diferença estatisticamente significativa, apesar de esta ter sido maior entre os homens (0,07% para dengue e 31,9% para dengue grave) e na faixa etária de 65 anos ou mais (0,39% para dengue e 61,9% para dengue grave), respectivamente. Quando comparados ao grupo etário de 5 a 14 anos, pacientes de 50 a 64 anos e pacientes com 65 anos ou mais, apresentaram 1.9 e 8.8 vezes maior risco de óbito, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3: Letalidade e risco de óbito em relação ao sexo e à faixa etária para dengue e dengue grave, no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2010 a 2016. Fonte: SINAN (2016).

Variável	Número de casos			Taxa de letalidade ^a		RR †	(IC95%)	p
	Dengue ^b (N=)	Dengue grave (N=)	Óbito (N=)	Dengue	Dengue grave			
Sexo								
Feminino	714.374	1.333	406	0,06	30,5	0,77	(0,67-0,89)	0,00
Masculino	54.406	1.237	395	0,07	31,9	1		
Faixa etária								
0-4	33.387	121	27	0,08	22,3	1,83	(1,15-2,86)	0,011
5-14	140.782	361	62	0,04	17,2	1		
15-29	412.755	524	102	0,02	19,5	0,56	(0,40-0,77)	0,00
30-49	412.874	625	173	0,04	27,7	0,95	(0,71-1,27)	0,72
50-64	183.041	482	154	0,08	32,0	1,91	(1,42-2,58)	0,00
>65	72.941	457	283	0,39	61,9	8,84	(6,75-11,72)	0,00
Total	1.255.780	2.570	801	0,06	31,2	-	-	-

^aTaxa de letalidade: Número de óbitos/número de casos x 100; ^bNúmero total de casos confirmados (dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave); N= Número de casos; RR: Risco relativo; IC: Intervalo de confiança; p: valor de probabilidade de significância; † Óbito.

Discussão

Pelo nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro que analisa a incidência de dengue em escalas temporais, relacionada ao ingresso do CHIKV no Estado de Minas Gerais, que historicamente apresenta a segunda maior incidência para dengue da Região Sudeste do país (MS/Brasil, 2018). Além disso, Minas Gerais foi o segundo estado que confirmou casos autóctones de chikungunya no território brasileiro (MS/Brasil, 2014). No período de estudo, a maioria dos acometidos para as duas doenças, era do sexo feminino e pertencente à faixa etária de 30 a 49 anos, com residência na zona urbana.

Dengue e chikungunya apresentam sintomas semelhantes em sua fase inicial, tornando o diagnóstico preciso um desafio. No presente estudo, a confirmação laboratorial para os casos de dengue foi de 34,0% e de 49,7% para chikungunya. AZEREDO et al. (2018) afirmam que ocasionalmente o diagnóstico sorológico de arboviroses pode apresentar reação cruzada entre os anticorpos IgM/IgG, complicando a confirmação laboratorial e comprometendo a vigilância

epidemiológica. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2016) e o Ministério da Saúde do Brasil (2014), sugerem que os testes devem ser realizados para a vigilância da dengue, mesmo durante o surto de outras arboviroses uma vez que a soroconversão ocorre de três a sete dias após a exposição. Porém, o diagnóstico das arboviroses não depende apenas da análise laboratorial, devendo ser consideradas as manifestações clínicas (sinais e sintomas) e o contexto epidemiológico (PAHO, 2016; MS/Brasil, 2016).

O sorotipo predominante no período de estudo foi o DENV-1, com 91,3% de positividade nas amostras analisadas. A análise filogenética deste sorotipo, isolado no sul do Estado de Minas Gerais, mostrou que este tem o potencial para induzir dengue grave (anteriormente denominada febre hemorrágica da dengue) na população susceptível (DRUMOND et al., 2016). Foi demonstrado também em outros estudos que este mesmo sorotipo é o mais frequente no território brasileiro, portanto o DENV-1 no Estado de Minas Gerais reflete o que se observa em outros estados (TUMIOTO et al., 2013; DE SOUZA, et al., 2018; MS/Brasil, 2018; PINHEIRO et al., 2018).

Um dos achados mais importantes na presente pesquisa foi o padrão sazonal entre os períodos epidêmicos e interepidêmicos dos anos de estudo, demonstrando assim a partir do ano de 2014 a co-circulação destes dois arbovírus (DENV e CHIKV) com um comportamento epidemiológico similar. A identificação deste padrão é importante, pois indica a tendência relacionada com a interação dos diferentes fatores tais como modo de vida das pessoas, condições climáticas, dinâmica vetorial entre outros fatores para implementar preventivamente estratégias de controle (COSTA e CALADO, 2016).

O território brasileiro costuma apresentar maior número de casos de dengue nos primeiros cinco meses do ano, período este de altas temperaturas e elevado percentual de umidade. Quanto à temporalidade, o país se caracteriza por apresentar epidemias a cada dois ou três anos (BRAGA e VALLE 2007; MACCORMACK et al., 2018; MS/Brasil, 2018), comportamento refletido no Estado de Minas Gerais, onde as maiores taxas de incidência estiveram concentradas nos anos de 2010, 2013 e 2016, para dengue.

O Estado de Minas Gerais é endêmico para dengue com surtos regulares que mostram acentuada sazonalidade, caracterizados pelo aumento do número de casos ocorridos durante os meses de novembro e dezembro e picos em março e abril (AMÂNCIO et al., 2014; MS/Brasil, 2018). Em nosso estudo, isso se evidenciou por meio do incremento progressivo e pico de casos neste mesmo período, seguido do período de redução gradual até o mês de julho e posterior estabilidade até o mês de novembro.

No Brasil, os primeiros casos de chikungunya aconteceram em setembro de 2014 e as duas doenças ocorreram de forma simultânea embora em uma escala diferente de número de casos. O estudo de FURUYA-KANAMORI et al. (2016) demonstra que as infecções por chikungunya e dengue apresentam similar distribuição espaço-temporal, pela presença do vetor responsável, pela co-infecção com dificuldade de um diagnóstico preciso, pela semelhança de seus sintomas e pela necessidade de avaliação laboratorial. Nesse sentido, BEZERRA et al. (2016) demonstraram que este comportamento temporal é característico das doenças transmitidas por vetores que podem manter a presença do vírus na natureza, nos períodos interepidêmicos.

O ingresso do CHIKV no Estado de Minas Gerais, que tem padrão endêmico para dengue, torna-se um desafio para a abordagem clínica (SES/MG, 2017). A definição de caso das doenças causadas por estas arboviroses, inclui características clínicas comuns com outras que causam síndromes febris agudas com especificidade baixa (MARTINEZ et al., 2005; DIAZ et al., 2006), e testes laboratoriais nem sempre estão disponíveis para confirmação, pois são mais enfocados para vigilância epidemiológica (MS/Brasil, 2016), o que dificulta o diagnóstico adequado. Nesse sentido, estudos como o de LOW et al. (2011), evidenciam que as características clínicas da dengue em diferentes grupos etários não foram bem examinadas no contexto do diagnóstico precoce baseado nos sintomas previamente definidos. Assim, DIAZ-QUIJANO et al. (2018) validaram uma escala clínica identificando um modelo para o diagnóstico clínico de dengue, com ferramentas que podem ajudar a reconhecer os pacientes com a doença de forma precoce, para oferecer melhor tratamento e ter maior precisão da vigilância epidemiológica desta arbovirose.

Outros estudos foram feitos a partir do seguimento clínico e dados notificados no SINAN de dengue, chikungunya e zika, para compreender a dinâmica do ingresso destas duas últimas arboviroses no território endêmico para dengue. AZEREDO et al. (2018), no estudo feito em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, afirmam que a epidemia causada pelos vírus DENV, CHIKV e ZIKV, constitui um problema de saúde pública no Brasil. Isso evidencia a ocorrência de diferentes arboviroses, que pelos sintomas comuns na fase inicial e pelo risco de co-infecção dificulta o manejo adequado em áreas de risco. Por outro lado, MAGALHÃES et al. (2018), na região metropolitana de Recife, Pernambuco, detectaram o final da epidemia de zika, que foi deslocada por uma epidemia de chikungunya, onde poucos casos de dengue foram confirmados, apesar do alto número de notificações feitas no SINAN, evidenciando semelhanças na fase clínica inicial e na temporalidade. Com outra abordagem, MEHTA et al. (2018), no Estado do Rio de Janeiro, evidenciaram o amplo espectro de doenças neurológicas que foram associadas à infecção pelo ZIKV, mas pelos estudos laboratoriais estavam infectados com o CHIKV e muitos foram infectados com outras e mais de uma arbovirose, capazes de causar danos neurológicos.

Em nosso estudo, a maior proporção de pacientes com dengue (412.249; 32,9%), dengue grave (625; 24,3%), óbitos por dengue (173; 21,6%) e chikungunya (208; 41%) estavam na faixa etária entre 30 e 49 anos, e quanto à distribuição por sexo, em mulheres, para as duas arboviroses. Estas características foram relatadas em pesquisas onde a dinâmica epidemiológica de dengue e chikungunya, tiveram maior impacto em pessoas na faixa etária de 30 a 55 anos e do sexo feminino (REZZA et al., 2014; VEGA et al., 2019).

Em nosso estudo, foram comparadas as manifestações clínicas dos pacientes com dengue, adotando-se a definição de caso de acordo com a gravidade. Em sua maioria, os casos de dengue (sem complicações) apresentaram uma doença febril inespecífica com a ocorrência de cefaleia e mialgias. Em relação aos casos que evoluíram para dengue com sinais de alarme, verificou-se diminuição de plaquetas, sangramento de mucosas e leucopenia, além de extravasamento de plasma e pressão de pulso < 20 mmHg nos casos que evoluíram para dengue grave. Estes

achados corroboram com os de outros estudos que demonstraram que as infecções causadas por DENV se iniciam com febre e evoluem para sangramento, trombocitopenia e extravasamento de plasma, em casos mais graves, resultando em complicações e morte (DIAZ et al., 2006; LEE et al., 2012; SAMANTA e SHARMA, 2015). Deve-se considerar que essas manifestações são indicadores potenciais da gravidade causada por infecção pelo DENV. No entanto, é importante levar em conta que alguns fatores, incluindo a co-circulação de outros agentes patogênicos, comorbidades e diferentes padrões de expressão da doença, podem afetar o desempenho destes sinais preditores e, portanto, esta ferramenta clínica de classificação (DIAZ-QUIJANO et al., 2018). Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias para validar ferramentas que facilitem o diagnóstico da dengue, incluindo estudos laboratoriais de acordo com a fase de detecção das arboviroses, para fazer uma abordagem adequada (HASAN et al., 2017; AZEREDO et al., 2018; PRADO et al., 2018).

Além disso, quanto à letalidade para dengue e dengue grave, os resultados revelaram de acordo com o sexo valores equitativos, com uma ligeira tendência ao aumento para o sexo masculino e com maior risco de evoluir para óbito as faixas etárias de 65 anos ou mais. Estes achados mostram que a doença não tem preponderância entre um e o outro sexo e que pela idade avançada as complicações podem estar relacionadas com a existência de comorbidades. Em concordância o estudo de SAQIB et al. (2014) demonstrou relação da infecção por dengue com complicações, associadas com a existência de comorbidades, que levaram a disfunção orgânica e posterior morte em 60% da população estudada.

Outros estudos também coincidiram com nossos achados afirmando que as pessoas acima de 45 anos, tem maior risco de morte em decorrência da doença, pelas morbidades associadas que agravam a evolução clínica (MARTINEZ et al., 2008; BHATT et al., 2013; PAHO, 2016).

O presente estudo possui algumas limitações. Apesar de que estas doenças causadas pelo DENV e CHIKV, sejam de notificação compulsória no Brasil, o número real de casos pode ser subestimado por se tratarem de doenças com início de síndrome febril inespecífico com avaliação inicial algumas vezes imprecisa, e

alguns casos podem não ser notificados. Desta forma, os cálculos de incidência e das estimativas de letalidade podem também estar subestimados. Contudo, o SINAN cobre os sistemas público e privado, nos seus vários níveis de complexidade, tentando otimizar a notificação destas doenças. Ressalta-se que a coleta e a consolidação da informação foram feitas por duas fontes diferentes de dados, disponibilizadas de forma retrospectiva, com ausência de dados clínicos em sua totalidade que limitaram uma melhor análise e caracterização da população, especialmente para chikungunya.

Mesmo assim, o presente estudo oferece alguns pontos fortes. Primeiramente, os dados foram extraídos de vários anos, permitindo a análise de padrões de sazonalidade epidêmicos e interepidêmicos, identificando o ingresso de CHIKV em um território endêmico para DENV. Em segundo lugar, a análise dos dados sociodemográficos para as duas arboviroses fornece informação da dinâmica de transmissão na população exposta. Além disso, o uso da informação sobre as manifestações clínicas combinadas com resultados laboratoriais caracteriza a definição de caso de acordo com a severidade, respondendo a necessidade de aplicação do protocolo de manejo estabelecido. Por último, avalia a letalidade de acordo com o sexo e com a faixa etária, para identificar a tendência do risco de evolução para óbito por dengue.

Em conclusão, este estudo analisou a dinâmica temporal da dengue, e identificou o ingresso do CHIKV, conhecendo as tendências epidemiológicas da co-circulação de ambas arboviroses. A realização de estudos com esta temática é uma necessidade nos territórios endêmicos para DENV podendo estes ser abrangidos para outras regiões do país. Isso permitiria se conhecer a temporalidade de cada região, para uma vigilância epidemiológica estratégica, auxiliando os serviços de saúde na otimização da prestação de seus serviços.

Referências

- AMÂNCIO, F. F. et al. Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. **Journal of infection and public health**, England, v. 7, n. 6, p. 547-552, 2014.
- ARAUJO, V. E.; BEZERRA, J. M.; AMÂNCIO, F. F.; PASSOS, V. M.; CARNEIRO, M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, n. (suppl 1), p. 205-216, 2017.
- AZEREDO, E. L. et al. 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 Outbreaks**, USA, n. Edition 1., p. 1-10, 2018.
- BEZERRA, J. M. et al. Aedes (Stegomyia) albopictus dynamics influenced by spatiotemporal characteristics in a Brazilian dengue-endemic risk city. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 164, p. 431-437, 2016.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, England, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. Aedes aegypti: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e serviços de saúde**, BRASÍLIA, DF, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007.
- BRITO, C. A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 5, p. 585-589, 2017.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Division of Vector-Borne Diseases. **Revised Diagnostic testing for Zika, Chikungunya, and Dengue viruses in US Public Health Laboratories, 2016**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>>. Acesso em: 12 junho 2018.
- COSTA, I. M.; CALADO, D. C. Incidência dos casos de dengue (2007–2013) e distribuição sazonal de culicídeos (2012–2013) em Barreiras, Bahia, Brazil. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, DF, v. 25, p. 735-744, 2016.
- DE SOUZA, M. C. et al. Arbovirus investigation in patients from Mato Grosso during zika and chikungunya virus introduction in Brazil, 2015-2016. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 190, p. 395-402, 2019.
- DIAZ, F. A.; MARTINEZ, R. A.; VILLAR, L. A. Clinical criteria to diagnose dengue in its early stages. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. **Biomedica**, Bogotá, v. 26, n. 1, p. 22-30, 2006.

DIAZ-QUIJANO, F. A. et al. Comparison of clinical tools for dengue diagnosis in a pediatric population-based cohort. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 00, p. 1-9.

DRUMOND, B. P. et al. Phylogenetic analysis of Dengue virus 1 isolated from South Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 251-258, 2016.

FORATTINI, O. P.; BRITO, M. Reservatórios domiciliares de água e controle do *Aedes aegypti*. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 676-677, 2003.

FREITAS, A.; ZUBEN, A. P.; CAVALCANTI, L. P.; DONALÍSIO, M. R. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Cocirculation of Other Arboviruses in Brazil. **Plos Currents**, USA, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2017.

FURUYA-KANAMORI, L. et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 16, n. 84, p. 1-11, 2016.

HALSTEAD, S. B. The pathogenesis of dengue. *Molecular Epidemiology in Infections Disease*. **American Journal of Epidemiology**, USA, v. 114, n. 5, p. 632-648, 1981.

HASAN, Z. et al. Increasing usage of rapid diagnostics for Dengue virus detection in Pakistan. **The Journal of the Pakistan Medical Association**, Pakistan, v. 67, n. 4, p. 548-551, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Minas Gerais. **População do Estado Minas Gerais, 2018**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/para-de-minas/panorama>>. Acesso em: 3 fevereiro 2018.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 6, n. 2 e1532, p. 1-13, 2012.

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

MACCORMACK, B. et al. Epidemiological characteristics and determinants of dengue transmission during epidemic and non-epidemic years in Fortaleza, Brazil: 2011-2015. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 12, n. 12 e0006990, p. 1-15, 2018.

MAGALHAES, T. et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 11, n. 11, p. 1-14, 2017.

MARTINEZ, E. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? **Revista Cubana de Medicina Tropical**, La Habana, v. 60, n. 1, p. 40-47, 2008.

MARTÍNEZ, R. A.; DIAZ, F. A.; VILLAR, L. A. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. **Biomedica** , Bogotá, v. 25, n. 3, p. 412-416, 2005.

MEHTA, R. et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: A case series. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 12, n. 2 e0006212, p. 1-15, 2018.

MS/Brasil- Ministério de Saúde Brasil. **Dengue, diagnostico e manejo clínico adulto e criança, 2017.** Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro-/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>>. Acesso em: 27 de dezembro de 2018.

MS/Brasil- Ministério de Saúde Brasil; **Boletim Epidemiológico Dengue 2010-2018.** Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/dengue/situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 28 de dezembro de 2018.

NUNES, D. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, England, v. 13, n. 102, p. 1-11, 2015.

PAHO- Pan American Health Organization. **Chikungunya: Data, Maps and Statistics, 2014.** Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5932&item=chikungunya&type=statistics&Itemid=40931&lang=es>. Acesso em: 28 de dezembro de 2018.

PAHO-Pan American Health Organization. **Dengue guidelines for patient care in the region of the Americas, 2016.** Second edition. Washington D.C. Pan American Sanitary Bureau. Regional of the World Health Organization; Washington D.C. Guias de Impresión Ltda, v. 1, 2016.

PAHO-Pan American Health Organization. **Description of the current epidemiological situation of dengue in the Americas, 2018.** Disponível em: <<http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>>. Acesso em: 30 de dezembro de 2018.

PAIXÃO, E.; TEIXEIRA, M. RODRIGUEZ, L. Zika, chikungunya and dengue: the cause and threats of new and re-emerging arboviral diseases. **BMJ Global Health**, England, v. 3, n. e000530, p. 1-10, 2017.

PAUPY, C. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. **Vector borne and zoonotic diseases**, USA, v. 10, n. 3, p. 259-266, 2010.

PIALOUX, G.; GAÜZÈRE, B.; JAURÉGUIBERY, S. STROBEL, M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. **Lancet Infection Disease**, USA, v. 7, p. 319-327, 2007.

PINHEIRO, T. M. et al. Viral immunogenicity determines epidemiological fitness in a cohort of DENV-1 infection in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 12, n. 5 e0006525, p. 1-17, 2018.

POWERS, A. M. Alphaviruses. **Methods in molecular biology**, USA, v. 665, p. 17-38, 2011.

PRADO, P. S. et al. Validation and reliability of the rapid diagnostic test 'SD Bioeasy Dengue Duo' for dengue diagnosis in Brazil: a phase III study. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2018, Ri de Janeiro, v. 113, n. 8, p. 1-8, 2018.

RAMACHANDRAN, V. et al. Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. **PLoS One**, 2012, USA, v. 7, n. 12 e51519, p. 1-16, 2012.

REZZA, G. Co-circulation of Dengue and Chikungunya Viruses, Al Hudaydah, Yemen 2012. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 20, n. 8, p. 1351-1354, 2014.

RODRIGUEZ, A.; VILLAMIL-GÓMEZ, W. E. FRANCO, P. C. The arboviral burden of disease caused by cocirculation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. **Travel medicine and infectious disease**, Netherlands, v. 14, n. 3, p. 177-179, 2016.

ROIZ, D. et al. Integrated Aedes management for the control of Aedes-borne diseases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 12, n. 12 e0006845, p. 1-12, 2018.

SALLES, T. S. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & vectors**, England, v. 11, n. 1, p. 264-266, 2018.

SAMANTA, J.; SHARMA, V. Dengue and its effects on liver. **World journal of clinical cases**, USA, v. 3, n. 2, p. 125, 2015.

SAQIB, M. A.; RAFIQUE, I.; BASHIR, S.; SALAM, A. A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths. **BMC Research Notes**, England, v. 7, n. 1, p. 205-210, 2014.

SEHRAWAT, P. et al. Role of cytoquines as molecular marker of dengue severity. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, Italy, v. 10, n. 1, p. 1-5, 2018.

SES/MG- Secretaria de Saúde. Estado Minas Gerais. **Boletim Epidemiológico SE 52** 2016. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/component/search/?all=boletim-+epidemiologico&area=all>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2018.

SILVA, J. S. et al. A dengue no Brasil e as políticas de combate ao Aedes aegypti, da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Revista Hygeia**, Uberlândia, v. 3, n. 6, p. 12-18, 2008.

SILVA, N. M. et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública.. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 27, n. 3, p. 1-10, 2018.

STANAWAY, J. D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the global burden of disease study 2013. **The Lancet. Infectious diseases**, USA, v. 16, p. 712-723, 2016.

TAUIL, P. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro , v. 18, p. 867-871, 2002.

TAUIL, P. L. Urbanization and dengue ecology. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 17 Suppl: 99, p. 99-102, 2001.

TUMIOTO, G. L.; GREGIANINI, T. S.; DAMBROS, B. P.; CESTARI, B. C.; NUNES, Z. M.; VEIGA, A. B. Laboratory surveillance of dengue in Rio Grande do Sul, Brazil, from 2007 to 2013. **PLoS One**, USA, v. 9 e104394, p. 1-16, 2014.

VAN, A. M.; NELEN, C. M.; GOORHUIS, A.; STIJNIS, C.; GROBUSCH, M. P. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: a review. **Travel medicine and infectious disease**, Netherlands, v. 15, p. 8-22, 2017.

VEGA, F. L. et al. Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 52 e-20180347, p. 1-14, 2019.

WEAVER, S. C.; CHARLIER, C.; VASILAKIS, N.; LECUIT, M. Zika, Chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. **Annual review of medicine**, USA, v. 69, p. 1-14, 2018.

YAMASHITA, W. M.; DAS, S. S.; CHAPIRO, G. Numerical modeling of mosquito population dynamics of *Aedes aegypti*. **Parasites & Vectors**, USA, v. 11, n. 245, p. 1-14, 2018.

6.4 Capítulo 4

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:52:e-20180347: 2019

doi: 10.1590/0037-8682-0347-2018



Major Article

Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017

Farley Liliana Romero Vega^[1], Juliana Maria Trindade Bezerra^[2],
Rodrigo Fabiano de Carmo Said^[3], Aloysio Nogueira da Gama Neto^[4],
Emanuela Cardoso Cotrim^[4], Dora Mendez^[5], Frederico Figueiredo Amâncio^[6]
and Mariângela Carneiro^{[1],[2]}

[1]. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[2]. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[3]. Secretaria de Saúde Estadual de Minas Gerais, Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde, Programa Estadual de Controle das Doenças Transmitidas pelo *Aedes*, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[4]. Secretaria Municipal de Saúde de Santa Luzia, MG, Brasil.

[5]. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[6]. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Abstract

Introduction: The recent circulation of arboviruses transmitted by vectors, such as dengue, chikungunya, and Zika, is concerning due to the high morbidity rates, clinical complications, and increased demand on health services. The objective of this study was to analyze the clinical and epidemiological aspects of an epidemic caused by arboviruses in the municipality of Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil. **Methods:** Longitudinal study of patients with acute febrile disease and suspected arbovirus infection reported to Brazilian Notifiable Disease Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) from the epidemiological week 44 of 2015 to epidemiological week 52 of 2016. Patients with confirmed chikungunya were followed-up for 18 months and those with Zika for 15 months. Additionally, we analyzed and described the temporal distribution of confirmed cases of these arboviruses in this municipality. **Results:** Overall 3,531 arboviruses cases, including 3,481 (98.7%) cases of dengue, 38 (1.0%) cases of chikungunya, and 12 (0.3%) cases of Zika were confirmed. The highest incidence of arbovirus infection occurred in the first quarter of 2016 (epidemiological week 7 to 14). The most frequent symptoms were for dengue, which included fever, headache, retro-orbital pain, and exanthema. Chikungunya infection was associated with fever, myalgia, arthralgia, and rash while Zika infection with pruritus and rash. **Conclusions:** Given the similarities in the initial clinical profiles of these arboviruses, it is important to perform a detailed clinical analysis, laboratory diagnosis, and patient follow-up.

Keywords: Dengue. Diagnosis. Chikungunya. Outbreak. Symptoms. Zika.

INTRODUCTION

Vector-borne infectious diseases account for more than 700,000 deaths per year worldwide and have become a concern for public health systems due to their increasing incidence in recent decades¹. Dengue, chikungunya, and Zika show high morbidity rates, severe clinical forms, and lead to increased

demand for health and other support services. Moreover, the increasing number of epidemic regions showing co-circulation of the respective viruses DENV, CHIKV, and ZIKV is alarming^{1,2}.

The high transmissibility and the changes in ecosystems associated with human occupation^{3,4} have made these diseases a challenge to public health. The entry of the arboviruses, CHIKV and ZIKV, into countries endemic to dengue, such as Brazil, considerably impacts the health services, thus leading to negative economic, political, and social consequences^{1,5}.

It is estimated that 390 million cases of dengue infections occur each year, worldwide⁶. Despite the low mortality rate of

Corresponding author: Farley Liliana Romero Vega.

e-mail: lilianaromerovega@gmail.com

Received 29 August 2018

Accepted 13 November 2018

the disease, 60.9% of the deaths reported in the Americas in 2017 occurred in Brazil⁷. Moreover, dengue is responsible for considerable loss of healthy years of life in the country, as it affects people from all age groups⁸.

Regarding chikungunya, most of the patients do not show complete recovery after the acute phase of the disease, with symptoms taking weeks or months to start regressing, and functional limitations interfering with the patient's occupational activities^{9,10}. In 2017, Brazil was associated with 81.8% of the cases and 92.4% of the deaths due to chikungunya in the Americas¹¹.

Zika infection, on the other hand, can lead to the development of Guillain-Barre syndrome with autoimmune and neurological alterations¹². In the Americas, 45.1% of the cases and 50% of the deaths due to Zika were concentrated in Brazil in 2016¹¹⁻¹³.

Given the similar initial symptomatology, the clinical diagnoses of DENV, CHIKV, and ZIKV may be hindered by the co-circulation of these pathogens¹³⁻¹⁵. Laboratory diagnosis, which is still unavailable for most patients, has the drawback of long processing time; the resultant effect of the delay is helpful for epidemiological control but of little use for the treatment¹¹. Therefore, a better characterization of these arboviruses is required for differential diagnoses, especially in regions endemic to dengue, with co-circulation of CHIKV and ZIKV viruses. Moreover, a clinical and epidemiological follow-up of chikungunya and Zika infections would help to better understand the morbidity patterns of these diseases according to their severity, thus leading to a more comprehensive evaluation of the magnitude of the problem.

The highest incidence of cases of dengue in Brazil in 2017

was observed in the state of Minas Gerais¹⁶, and, in this state, the municipality of Santa Luzia was the first to report cases of chikungunya (November 2015), being a region endemic to dengue, with co-circulation of CHIKV and ZIKV viruses.

To better understand the clinical patterns and the consequences of the co-occurrence of these diseases, we characterized the temporal distribution of dengue, chikungunya, and Zika infections and analyzed the clinical and epidemiological characteristics of these three arboviruses in this endemic region. Understanding these patterns may help to guide and evaluate the interventions carried out by the public health system, thus improving the management of these arboviruses in endemic regions.

METHODS

Study Area - The municipality of Santa Luzia, MG (Brazil) is located in the metropolitan mesoregion of Belo Horizonte and had an estimated population of 218,897 inhabitants in 2017. Santa Luzia had a demographic density of 862.38 inhabitants/km² and a territorial area of 235,076 km² in 2015. Its climate is tropical with monthly average temperatures ranging from 18.4 to 29.2°C and mean temperatures oscillating around 5.4°C throughout the year¹⁷.

Geographically it is subdivided into 82 neighborhoods, which are distributed into five regions: Parte Alta (28 neighborhoods), Parte Baixa, (23 neighborhoods), the São Benedito district (20

neighborhoods), expansion zone (eight neighborhoods), and the rural zone (three neighborhoods)¹⁷. The Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS) of the municipality has 26 public basic health units (Unidades Básicas de Saúde – UBS), one early care unit (Unidade de Pronto Atendimento - UPA), and one hospital¹⁸.

Participants and inclusion criteria - We conducted a longitudinal case series study. Data were obtained from the Brazilian Notifiable Disease Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN). We collected information from patients with acute febrile illness that consulted public health system with suspicion of arboviruses infection from the epidemiological week (EW) 44 of 2015 to EW 52 of 2016. Cases classified as 'discarded' or 'blank' by the SINAN and those in which the diagnosis was not compatible with dengue, chikungunya, or Zika were excluded. Only patients with clinical, epidemiological, and laboratory confirmation of arboviruses infection were included.

Clinical confirmation was based on the Pan American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO) clinical inclusion criteria for dengue, chikungunya, and Zika¹⁹, which were established for patients presenting with acute febrile illness and two or more of the following signs and symptoms:

- Dengue: headache, retro-ocular pain, myalgia, arthralgia or rash; persistent vomiting, drowsiness and/or irritability, postural hypotension, painful hepatomegaly >2 cm, decreased diuresis, temperature drop, mucosal bleeding, abrupt platelet collapse (<100,000) associated with hemoconcentration¹⁹.
- Chikungunya: severe joint pain, headache, diffuse back pain, myalgia, nausea, vomiting, polyarthritides, rash, and conjunctivitis²⁰.
- Zika: exanthema, conjunctivitis, muscle and joint pains, malaise or a headache, which is usually mild¹³.

Collected blood samples were submitted for viral RNA extraction, and then a reverse transcription followed by real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was performed using the following kits:

- Dengue: Biogene Dengue PCR Kit - Bioclin Quibasa. Registration with Anvisa: 10269360302;
- Chikungunya: Biogene Kit Chikungunya PCR - Bioclin Quibasa. Registration at Anvisa: 10269360301;
- Zika: Biogene Kit Zika PCR Virus - Bioclin Quibasa. Anvisa Registration: 10269360300.

Characterization of patients - Subsequently, we evaluated the clinical evolution of chikungunya once confirmed in a patient, for up to 18 months. Patients were monitored through three stages of their clinical evolution as follows: The first monitoring occurred between one and six months after the initial diagnosis. The second and the third monitoring occurred between 7 and 12 months, as well as between 13, and 18 months after the initial diagnoses, respectively.

For Zika cases, two medical evaluations were carried out between 1 and 6 months after the initial diagnosis (first

monitoring), and between 12 and 15 months after diagnosis (second monitoring).

Patients with dengue were not followed-up in the present study.

Analyses - We analyzed and described the temporal distribution of confirmed cases of dengue, chikungunya, and Zika in the municipality of Santa Luzia throughout the duration of the study.

The sociodemographic characteristics (age, gender, race, pregnancy, and region of origin) of the study population were described. The clinical signs and symptoms were characterized according to the PAHO/WHO¹⁹ case definitions during the initial phases for these three arboviruses infections. Results were expressed as percentages and confidence intervals of 95% (95% CI).

Paired observations were evaluated to determine the occurrence of signs and symptoms in the same chikungunya patients during the acute and chronic phases of the disease.

Ethical considerations - This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Foundation of Minas Gerais State (FHEMIG), Protocol number 63286116.0.0000.5119.

RESULTS

Temporal distribution of confirmed cases

During the study period, from EW 44 of 2015 to EW 52 of 2016, 7,063 cases with International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) diagnoses compatible with arboviruses were notified to SINAN in the municipality of Santa Luzia including 6,757 (95.7%) cases of dengue, 253 (3.5%) cases of

Zika, and 58 (0.8%) cases of chikungunya. Among those, 3,532 (3,276 of dengue, 236 of Zika, and 20 of chikungunya) were excluded as they did not meet the clinical, epidemiological, and/or laboratory criteria. Therefore, the remaining 3,531 confirmed cases were included in the present study. These included 3,481 (98.7%) cases of dengue (with 954 (27.4%) confirmed by laboratory criteria and 2,527 (72.6%) by clinical-epidemiological criteria); 38 (1.0%) of chikungunya (confirmed by laboratory criteria); and 12 (0.3%) of Zika (confirmed by laboratory criteria).

In general, the highest incidence of arboviruses in the municipality occurred between February (EW 7) and April (EW 14) 2016. The three diseases were observed occurring concomitantly. However, while cases of dengue fever were diagnosed during most of the period (November 2015 to November 2016); chikungunya cases occurred mainly between December (EW 51) 2015 and June (EW 23) 2016, with three new cases reported in December (EW 51) 2016. Confirmed cases of Zika were restricted to the period between February (EW 6) and May (EW 21) 2016 (Figure 1).

Demographic profile of patients with arboviruses

The mean age of patients with dengue was 29.4 (median, 25) years with 21.2% of patients aged between 21 to 30 years. The mean age of patients with chikungunya was 44.3 (median, 46) years, and 23.7% of patients were aged between 51 and 60 years. The mean age of patients with Zika was 29.2 (median, 26) years, with 41.7% of patients aged between 21 and 30 years.

For the three diseases, most of the notifications occurred up to three days following the onset of symptoms and the majority of the patients were females, Pardos, and urban region residents (Table 1).

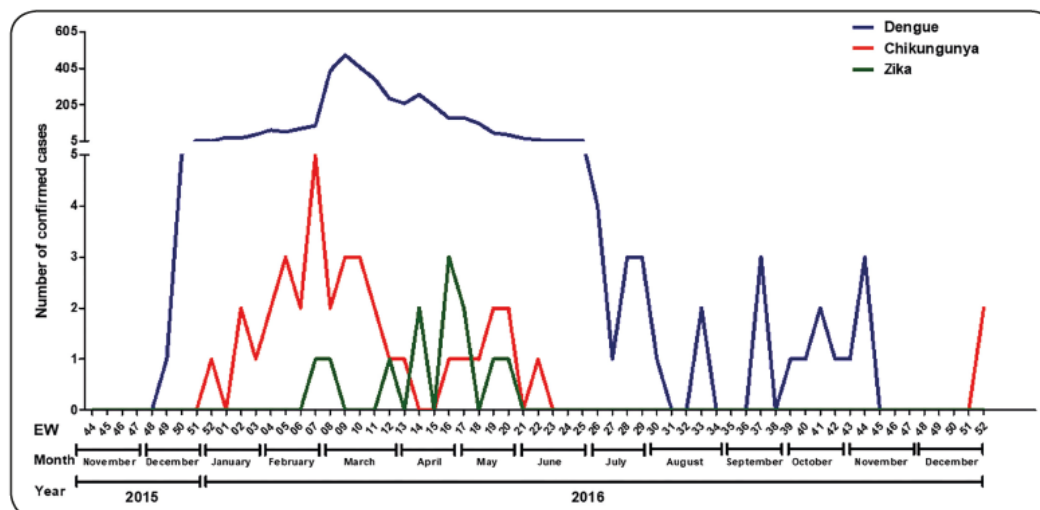


FIGURE 1: Temporal distribution of confirmed cases of arboviruses in Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016. EW: epidemiological week.

TABLE 1: Surveillance and epidemiological characteristics of patients with arboviruses in Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

Variable	Dengue EW44 of 2015 to EW52 of 2016		Chikungunya EW51 of 2015 to EW52 of 2016		Zika EW01 to EW52 of 2016	
	(n = 3,481)	%	(n = 38)	%	(n = 12)	%
Time between onset of symptoms and notification (days)						
0-3	1,978	56.8	22	57.9	10	83.4
4-6	963	27.7	7	18.4	1	8.3
7+		15.5	9	23.7	1	8.3
Age (years)						
0-4	174	5.0	0	0.0	0	0.0
5-14	524	15.1	0	0.0	0	0.0
15-29	1,117	32.1	7	18.4	10	83.4
30-49	1,137	32.7	13	34.2	1	8.3
50-64	422	12.1	13	34.2	1	8.3
65 +	107	3.1	5	13.2	0	0.0
Gender						
Female	1,962	56.4	35	92.1	12	100.0
Male	1,519	43.6	3	7.9	0	0.0
Pregnancy						
Yes	24	0.7	4	10.5	10	83.3
No	3,457	99.3	34	89.5	2	16.7
Race						
Black	202	5.8	9	23.7	1	8.3
Pardo	1,733	49.8	16	42.1	6	50.0
Others*	35	1.0	0	0.0	1	8.3
Ignored**	1,054	30.3	4	10.5	0	0.0
Zone						
Urban	3,454	99.2	29	76.3	12	100
Rural	27	0.8	9	23.7	0	0.0

*Yellow and indigenous; **Ignored: Not reported; EW: epidemiological week.

Clinical characterization

Among dengue patients, symptoms observed in the acute phase were fever (61.2%, 95% CI 59.5-62.7), headache (60.5%, 95% CI 58.8-62.0), retro-ocular pain (55.4%, 95% CI 53.7-57.1), and exanthema (56.8% 95% CI 55.2-58.5). Regarding chikungunya, the most frequent symptoms were fever and myalgia (84.2%, 95% CI 69.6-92.6), arthralgia (78.9%, 95% CI 63.6-89.0), and exanthema (84.2% 95% CI 69.6-92.6). The main symptoms observed among Zika patients were pruritus (91.7%, 95% CI 64.6-98.0) and exanthema (100.0%, 95% CI 75.7-100.0) (Table 2).

The proportions of signs and symptoms observed during the clinical follow-up of chikungunya patients are presented in Figure 2. Eight (21.1%) patients showed no symptoms during the first monitoring; 12 (31.6%) patients lacked symptoms

during the second; and 27 (73.3%) presented no symptoms during the third evaluation.

Among the 38 cases of chikungunya confirmed by the laboratory and clinical criteria, 16 (42.1%) showed complicated clinical evolution, presenting with myalgia, arthralgia, edema, or hypoesthesia (Figure 2). Some additionally presented with clinical alterations involving the upper extremities, such as functional limitation, trigger finger, tendinitis, and Raynaud's syndrome. Eleven of these patients were being treated for inflammatory arthropathy (comorbidity), while the other five had no history of comorbidity (Figure 2).

Among the signs and symptoms evaluated in the study (myalgia, arthralgia, prostration and edema), four were verified in patients during the acute and chronic phases. In the acute phase, 32 patients (84.2%) presented with myalgia, 30 (78.9%)

TABLE 2: Clinical signs and symptoms of patients with arboviruses. Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

Signs and symptoms	Dengue 2015-2016*		Chikungunya 2016		Zika 2016	
	EW44 of 2015 to EW52 of 2016		EW51 of 2015 to EW52 of 2016		EW01 to EW52 of 2016	
	(n = 3,481)	% (95% CI)	(n = 38)	% (95% CI)	(n = 12)	% (95% CI)
Fever	2,132	61.2 (59.6-62.8)	32	84.2 (69.6-92.6)	1	8.3 (1.5-35.4)
Headache	2,105	60.5 (58.8-62.0)	23	60.5 (44.7-74.4)	3	25 (8.9-53.2)
Retro-ocular pain	1,930	55.4 (53.7- 57.1)	20	52.6 (37.3-67.5)	4	33.3 (14-61)
Myalgia	**	**	32	84.2 (69.6-92.6)	2	16.7 (4.7-45)
Malaise	**	**	11	28.9 (17-44.8)	1	8.3 (1.5-35.4)
Arthralgia	**	**	30	78.9 (63.6-89)	1	8.3 (1.5-35.4)
Nausea	725	20.8 (19.5- 22.2)	7	18.4 (9.2-33.5)	2	16.7 (4.7-45)
Vomiting	697	20.0 (18.7-21.4)	10	26.3 (15-43.4)	**	**
Abdominal pain	345	9.9 (8.9-10.8)	3	7.9 (2.8-21.0)	**	**
Chills	114	3.3 (2.7-3.9)	4	10.5 (4.2-24.2)	**	**
Pruritus	**	**	13	34.2 (21.2-50.1)	11	91.7 (64.6-98)
Exanthema	1,979	56.8 (55.2-58.5)	32	84.2 (69.6-92.6)	12	100 (75.7-100)
Lymphadenopathy	**	**	12	31.6 (19-47.5)	2	16.7 (4.7-45)
Edema	**	**	19	50.0 (34-66.4)	2	16.7 (4.7-45)
Joint effusion	**	**	2	5.3 (1.5-17.3)	**	**

*SINAN; ** Uninformed; EW: epidemiological week; 95% CI: 95% Confidence Interval.

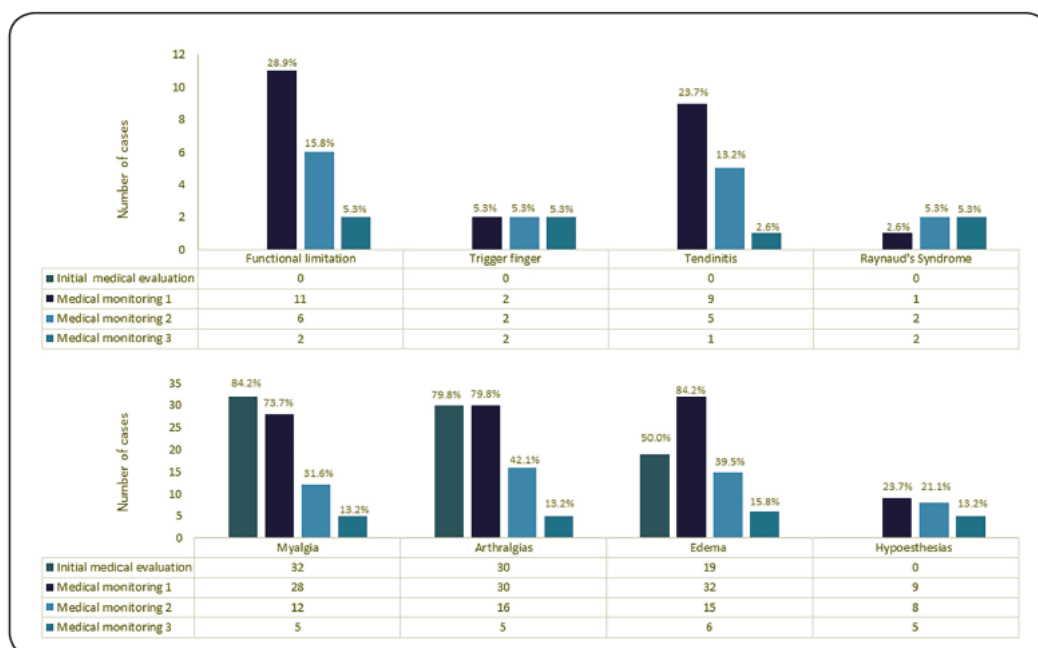


FIGURE 2: Signs and symptoms observed during the clinical follow-up of chikungunya patients, Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016. Initial medical evaluation corresponded with the time of diagnosis. In the medical monitoring 1, 33 (86.8%) patients were in the sub-acute phase, while 5 (13.2%) were in the chronic phase. In the medical monitoring 2 and 3, all patients were in the chronic phases.

with arthralgia, 19 (50.0%) with edema, and 8 (21.1%) with prostration. In the chronic phase, 21 (55.3%) patients had arthralgia, 17 (44.7%) had myalgia, 15 (39.5%) had edema, and 6 (15.8%) had prostration (Figure 3A). The following symptoms presented in the same patient in both phases: arthralgia (21, [55.2%] patients), myalgia (16, [42.1%]), edema (10, [26.3%]), and prostration (3, [7.8%]), (Figure 3B).

Regarding the Zika cases, only 12 (4.8%) were confirmed by laboratory tests, 10 (83.3%) of which were pregnant women. From the pregnant women, two, one, and seven were in the first, second, and third trimesters of gestation, respectively. These patients presented with exanthema maculopapular cases at consultation, which declined progressively (12 cases), and pruritus (11 cases). The lesions affected the face (nine cases), upper extremities (11 cases), trunk (11 cases), abdomen (12 cases), and lower extremities (10 cases). The palms and the soles of the feet showed fewer lesions (five and three cases, respectively).

During the two medical follow-ups (first and second monitoring), these Zika patients were asymptomatic. The infants of these women were born at full term, and the initial neonatal assessments did not reveal any neurological changes until the first year of life.

DISCUSSION

In the present study, we characterized the temporal distribution and the clinical and epidemiological characteristics of arboviruses in a Brazilian municipality, endemic to dengue with co-occurrence of chikungunya and Zika. The municipality studied was the first to register the simultaneous occurrence of these diseases in the state of Minas Gerais. A descriptive analysis of the CHIKV and ZIKV transmission scenario revealed that, in the years 2015 and 2016, cases of chikungunya were observed in 2,933 Brazilian municipalities, while Zika was reported in 2,759 municipalities¹⁶. In the same period, dengue was reported in all federated units⁷.

Santa Luzia is endemic for dengue and first reported cases of chikungunya occurred in November 2015. Zika cases emerged

in the municipality in February of the following year. Between December 2015 and June 2016, the three diseases were observed occurring concomitantly. While dengue cases were reported throughout the study period, cases of chikungunya were observed only from December (EW 51) 2015 to June (EW 23) 2016, and confirmed cases of Zika were restricted to the period from February (EW 6) to May (EW 21) 2016.

The patterns of co-circulation of these three arboviruses in Santa Luzia differed compared to that observed in another Brazilian municipality (Recife) in the Northeast state of Pernambuco. While the three arboviruses occurred concomitantly in Santa Luzia, in Recife they occurred at different periods, with chikungunya cases being observed from October 2015 to February 2016, and Zika occurring in March and May 2016 only²¹. On the other hand, co-circulation of DENV, ZIKV, and CHIKV was recorded in the municipality of Tuparetama (also located in the state of Pernambuco), with laboratory confirmation of two patients co-infected with DENV and ZIKV, in April 2015²².

The emergence of CHIKV and ZIKV in a region endemic for dengue creates new challenges for public health authorities, since the initial clinical profiles of these arboviruses are very similar^{1,12,23}, and laboratory tests are not always available for rapid confirmation, which makes accurate diagnosis difficult. Some authors emphasize the importance of detailed clinical analyses on the first three days of acute symptoms, which should be followed by laboratory diagnosis and follow-up of the patients' progression^{24,25}.

In Santa Luzia, the highest proportion of patients with dengue (1,394 cases, 40%) and Zika (nine cases, 75%) were between the second and fourth decades of life. For chikungunya, the majority of the patients were aged between 40 and 60 years (14 cases, 36.8%). Similar patterns in age distribution have been reported in clinical follow-up surveys on the epidemiological dynamics of these three arboviruses in Brazil and other countries^{26,27}.

Regarding the gender distribution, predominantly, the incidence was higher in women with chikungunya, as has been

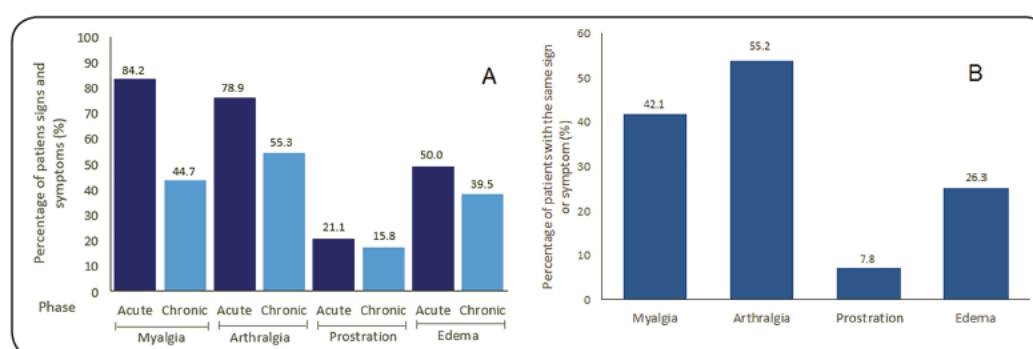


FIGURE 3: Signs and symptoms present (A) in the acute and chronic phase of all patients; (B) in acute and chronic phase of the same patient in Santa Luzia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

documented in other studies, which reported the history of musculoskeletal system disorders^{28,29}.

Ecological, climatological, and epidemiological conditions facilitate the propagation of mosquitoes transmitting pathogens³⁰. In this sense, Zika and chikungunya outbreaks in Brazil have been most commonly reported in urban areas, thus confirming that the characteristics of the landscape play a significant role in the distribution of the diseases, especially with regards to the life cycle of the vector *Aedes aegypti*³¹. The increased population concentration, precarious basic sanitation, and poor health education of the population in Santa Luzia may explain the high density of the vector in this region.

The temporal distribution of arboviruses provides a useful tool that may help the public health system in making more informed decisions to reduce the occurrence and consequent burden of these diseases in the population^{32,33}. Investments in preparation for rapid response for dengue, chikungunya, and Zika, including surveillance and diagnosis, behavioral and social interventions, and communication, are essential not only for early detection but also for the management of acute events³⁴.

The most frequent symptoms observed among dengue patients were fever, headache, retro orbital pain, and exanthema. Similar symptoms including myalgia, retro orbital pain, nausea, and arthralgia have been described in the literature as being consistently associated with adults, while vomiting and rash are the most common symptoms in children³⁴. Other authors have shown that the most frequent manifestations in dengue patients in the acute phase were fever, myalgia, headache, and arthralgia³⁵.

The predominance of pregnant women among Zika patients is explained by the protocol adopted by the government, which establishes that laboratorial confirmatory tests should be performed only for this group of patients⁷. Among these patients, exanthema and pruritus were the most frequent clinical manifestations in Santa Luzia. Given the similarity of these initial symptoms to those of other arboviruses, we highlight the importance of correlating the epidemiological context and the evolution of individual symptoms. Similarly, in Guadeloupe, France, the dermatological characteristics at the time of appearance of Zika in 60 confirmed cases were exanthema associated with pruritus^{36,37}. Moreover, certain clinical characteristics of the exanthematous lesions strongly point towards the viral etiology. This happens because the rash associated with the Zika virus infection is generally morbilliform, separates the palms and the plants, and begins on the face and extends cephalocaudally³⁸.

In Brazil, especially in the North, Northeast, and Southeast regions, ZIKV outbreaks have been a cause of concern for pregnant women as the intrauterine infection is associated with multiple cerebral malformations and microcephaly³⁹. A study on newborns, from the Brazilian states of Pernambuco and Ceará, whose mothers had Zika infection during pregnancy revealed that, despite the absence of microcephaly at birth, 11 out of 13 babies presented with brain abnormalities associated with congenital Zika syndrome at the age of five months⁴⁰. In our study, children delivered by the ten pregnant patients who had

a positive diagnosis for ZIKV infection did not present with neurological sequelae when evaluated at birth. Although it was not in the scope of our study, we highlight that it is important to ensure the clinical follow-up of these newborns, according to the recommendations of the Ministry of Health⁷.

For chikungunya, the most frequent symptoms were fever (84.2%), myalgia (84.2%), and arthralgia (78.9%). This is in agreement with a previous prospective cohort study showing fever (89.7%) and arthralgia (87.6%) to be the most common symptoms among the 97 chikungunya patients; arthralgia persisted for up to six weeks, especially among women⁴¹.

Our chikungunya patients were clinically evaluated over a period of up to 18 months from the date of confirmation of infection. Sixteen patients presented with complicated clinical evolution, including clinical manifestations such as arthropathy, arthralgia, myalgia, edema, or hypoesthesia, as well as functional limitation, trigger finger, tendinitis, and Raynaud's syndrome. These findings are consistent with an evaluation in 50 patients with chronic musculoskeletal symptoms secondary to chikungunya fever during the 2016 outbreak that occurred in Rio de Janeiro, (Brazil), which revealed joint synovitis and tenosynovitis symptoms⁴².

Among the signs and symptoms that were present in the three clinical phases of evolution of chikungunya (acute, subacute, and chronic), we observed that prostration and edema improved over time, in contrast to the accentuation of myalgia and arthralgia. Similarly, a randomly sampled survey of 1,094 patients with IgG positive for chikungunya 18 months after the outbreak that occurred in Isla Reunion revealed that 45% of them still presented with musculoskeletal pain⁴³.

Likewise, a prospective cohort study with 500 patients who were clinically diagnosed and serologically confirmed with chikungunya during the 2014–2015 epidemic in Colombia estimated that, after 20 months, a quarter of the participants presented with persistent joint pain, and 16% of them reported interference with their daily activities, documenting that they were missing school or work⁴⁴. Therefore, it is noteworthy that the clinical follow-up assessments should focus on these signs and symptoms to optimize the treatment according to the individuals' comorbidities.

One could argue that the main limitation of this study is the quality of the data obtained retrospectively from the SINAN database. In addition, the completion of clinical data during epidemics is only mandatory for patients with severe dengue, as it is assumed that dengue without warning signs usually presents with the classical symptomatology. Moreover, the Zika cases included only pregnant women who were laboratory-tested for the disease. Nevertheless, our study provides a long-term clinical evaluation of patients during an important outbreak of chikungunya and Zika in a region with high incidence of dengue, thus representing a relevant contribution to the understanding of the co-occurrence of these arboviruses.

In summary, the data provided herein are important and useful for countries endemic to dengue with co-occurrence of Zika and chikungunya epidemics and may help direct the strengthening of the health surveillance system for the

monitoring of the geographical distribution and temporal trend of the infection, to characterize the presentation of the disease, and to identify serious complications^{13,14}.

The public health system of countries endemic to these arboviruses should be aware of the clinical and laboratory indicators verified at the time of diagnosis, as well as being vigilant for the *Ae. aegypti* vector, responsible for the transmission of these and other viral diseases, such as yellow fever. The entomological research, together with the knowledge of the temporal distribution of these arboviruses, must also be taken into account to better prevent the spread of these diseases.

Acknowledgments: We thank all the staff of the *Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. Sub-secretaria de Vigilância e Proteção à Saúde da Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e do Trabalho do Programa Estadual de Controle de Doenças Transmissíveis por Aedes and Secretaria de Saúde da Cidade de Santa Luzia.*

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: This study was supported by the Ministry of Health of Brazil, *Fundo Nacional de Saúde*. (Grant No. 25000.214371/2012-4). FLRV thanks *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-Brazil)*, Post-Graduate Program of Infectology and Tropical Medicine, *Universidade Federal de Minas Gerais* for the Doctoral scholarship. JMTB thanks to the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PNPD/CAPES-Brazil)*, Post-Graduation Program in Parasitology, *Universidade Federal de Minas Gerais* for the Postdoctoral fellowship. MC would like to thank to the *Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG - Brazil)* for the grant of the *Programa Pesquisador Mineiro (PPM-2016)* and *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil)* for the research fellowship.

REFERENCES

- Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and reemerging arboviral diseases. *BMJ Glob Health*. 2018;3(Suppl 1):e000530.
- Rodriguez A, Villamil-Gómez WE, Franco Paredes C. The arboviral burden of disease caused by cocirculation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14 (3):177-9.
- Fauci AS & Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012;366(5):454-61.
- Fuller TL, Calvet G, Genaro EC, Angelo R, Abiodun GJ, Halai UA, et al. Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015-16. *PLoS One*. 2017;16(11):12.
- Montibeler EE, Oliveira DR. Dengue endemic and its impact on the gross national product of Brazilian's economy. *Acta Trop*. 2018;(178):318-26.
- Bhatt S, Gething WP, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;(496):504-7.
- Ministério de Saúde (MS) Brasil [Internet]. Secretaria de vigilância em saúde. *Boletim Epidemiológico* 35; 2017 [updated 2017 Sept 15; cited 2017 Oct 31]. Available from: <http://portal.arquivos-saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028->
- Miranda de Araújo E, Bezerra JM, Figueiredo F, de Azeredo Passos VM, Carneiro, M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(1):205-14.
- Schwartz O, Matthew A. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Microbiol*. 2010;(8):497-500.
- Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;(3):256-63.
- Pan American Health Organization [Internet]. Chikungunya: Data, Maps and Statics; 2017 [updated 2017 March 27; cited 2017 Oct 15]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=en
- Proença-Modena JL, Milanez GP, Costa ML, Judice CC, Maranhão C. Zika virus: lessons learned in Brazil. *Microbes Infect*. 2018;(18):30052.
- World Health Organization (WHO) [Internet]. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas; 2016 [updated 2017 Jan 18; cited 2017 Oct 15]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37582&lang=en.
- World Health Organization (WHO). *Global Strategy for dengue prevention and control 2012-2020*. 4th ed. Geneva; 2012. 22-4 p.
- Pan American Health Organization (PAHO) [Internet]. *Dengue: Data, Maps and Statistics*; 2017 [updated 2017 Jan 26; cited 2017 Oct 31]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3273&lang=en
- Secretaria de Saúde Minas Gerais [Internet]. *Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e zika virus*; 2017 [updated 2017 Dez 18; cited 2018 Feb 11]. Available from: <http://www.saude.mg.gov.br/component/search/?all=boletim%20epidemiologico%20dengue&exact=&any=&none=&created=&modified=&from=8&area=stories>
- Instituto brasileiro de geografia e estatística [Internet]. Santa Luzia-MG; 2017 [updated 2017 Jun 1; cited 2018 Feb 3]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/santa-luzia/panorama>
- Prefeitura Municipal do município de Santa Luzia [Internet]. Plano municipal de saneamento básico; 2014 [updated 2014 Jul 23; cited 2018 April 12]. Available from: <http://www.santaluzia.mg.gov.br/images/leis/2014/Decretos/2967.pdf>
- Pan American Health Organization. *Dengue guidelines for patient care in the region of the Americas*. Second edition. Washington D.C. Pan American Sanitary Bureau. Regional Office of the World Health Organization; 2016; 10-16 p.
- Center for Disease Control and Prevention [Internet]. About the Division of Vector-Borne Diseases. [updated 2018 May 1; cited 2018 Jul 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/nceizid/dvbd/index.html>
- Magalhaes T, Braga C, Cordeiro MT, Oliveira A, Castanha P, Maciel AP, et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; (11):11.
- Pessoa R, Patriota JV, de Souza L, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation Into an Outbreak of Dengue-like Illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya and Dengue Virus Type 1. *Medicine*. 2016;95(12):3201.
- Bautista-Reyes E, Núñez-Avellaneda D, Alonso-Palomares LA, Salazar MI. Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes and Pathogenesis. *Rev Invest Clin*. 2017; 69(6):299-07.
- Cardoso CW, Paploski M, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MM, Campo GS, et al. Outbreak of exanthematous illness associated with zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil, J Emerg Infect Dis. 2015;21(12):2274-6.
- Colombo T, Estofolete C, Reis AFN, Da Silva NS, Aguiar ML, Cabrera EMS, et al. Clinical, laboratory and virological data from suspected ZIKV patients in an endemic arbovirus area. *J Clin Virol*. 2017;96:20-5.

26. Rezza, G., El-Sawaf G, Faggioni, G, Vescio F, Al Ameri R, De Santis R, et al. Co-circulation of Dengue and Chikungunya Viruses, Al Hudaydah, Yemen, 2012. *J Emerg Infect Dis.* 2014;20(8):1351-4.
27. Silva MM, Rodrigues MS, Paploski IA, Kikuti M, Kasper AM, Cruz JS, et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. *J Emerg Infect Dis.* 2016;22(2):336-9.
28. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003603.
29. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaid K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R9.
30. Baylis M. Potential impact of climate change on emerging vector-borne and other infections in the UK. *Environ Health.* 2017;16(1):112.
31. Aguiar S, Lorenz C, Virginio F, Suesdek L, Chiaravalloti-NF. Potential Risks of Zika and Chikungunya Outbreaks in Brazil: a Modelling Study. *Int J Infect Dis.* 2018;(18):342-3.
32. Carlson C, Dougherty E, Getz W. An ecological assessment of the pandemic threat of Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(8):1-18.
33. Messina JP, Kraemer M, Brady O, Pigott DM, Shearer FM, Weiss DJ, et al. Mapping global environmental suitability for Zika virus. *eLife.* 2016;(5):1-19.
34. Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira Mdo V, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis.* 2013;(1):27-31.
35. Matta L, Barbosa MM, Morales-Plaza CD. Clinical profile of dengue in patients consulting a tertiary hospital in the city of Cali, Colombia, 2013. *Biomedica.* 2016; 36(1):133-9.
36. Cordel N, Birembaux X, Chaumont H, Delion F, Chosidow O, Rressières B, et al. Main Characteristics of Zika Virus Exanthema in Guadeloupe. *JAMA Dermatol.* 2017;153(4):326-8.
37. Pinheiros T, Guimarães LF, Silva MT, Soares CN. Neurological manifestations of chikungunya and zika infections. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(11):937-43.
38. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger B. Viral exanthems: An update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol.* 2017;3(76):538-50.
39. Mendelski PA, Maia DL, Werner H, Daltro P, Fazecas T, Guedes B, et al. Zika virus and pregnancy in Brazil: What happened? *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2018;19(1):39-47.
40. Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth-Brazil. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Center for Disease Control and Prevention.* 2016;65(47): 1343-8.
41. Win M, Chow A, Dimatatac F, Go CL, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol* 2010;49(2):111-4.
42. Mogami R, Pereira JL, Chagas Y, Torezani RS, Vieira A, Koifman AC, et al. Ultrasonography of Hands and Wrists in the Diagnosis of Complications of Chikungunya Fever. *J Ultrasound Med.* 2017;50(2):71-5.
43. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaid K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the Telechik survey, a population-based cohort study. 2011. *BMC Med.* 2011;9(5):1-11.
44. Chang A, Encinales L, Firestein GS, Simon GL, Bethony JM. Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. *J Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):578-84.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo realizou uma revisão dos dados epidemiológicos e clínicos das arboviroses dengue e chikungunya, na Colômbia, e no estado de Minas Gerais, Brasil, nos anos de 2010 a 2016. Estes territórios geográficos foram escolhidos por ter as condições ecológicas, biológicas e sociais apropriadas para a instalação e propagação destas doenças.

Para fazer uma adequada abordagem, foi elaborado quatro capítulos que permitiram: (i) Identificar a distribuição espacial da dengue grave na Colômbia em relação aos fatores associados à mortalidade; (ii) Realizar a análise temporal e espacial da propagação da epidemia da chikungunya a partir da notificação dos primeiros casos autóctones na Colômbia; (iii) Descrever as tendências temporais e fazer a caracterização clínica da dengue, considerando a entrada da chikungunya no Estado de Minas Gerais; (iv) Analisar a emergência da chikungunya e da zika no município endêmico para dengue, localizado no estado de Minas Gerais.

O acordo de transferência de informação assinado ente a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e o Instituto Nacional de Saúde (INS) da Colômbia, permitiu o acesso aos dados secundários do sistema de informação em saúde destas doenças. É importante ressaltar que mesmo com a carência de algumas informações e pela disponibilização de duas ferramentas diferenciadas de coleta de dados (individual e coletiva), foi possível fazer a organização de uma base de dados unificada para realização das análises.

Entretanto, durante a realização deste estudo foi constatado alto percentual de dados faltantes, principalmente em variáveis clínicas, que terminaram restringindo a compreensão das características clínicas da chikungunya e os fatores prognósticos associados ao óbito por dengue. Nesse sentido, recomenda-se fazer o adequado preenchimento e os ajustes nas secretarias de saúde municipal para otimizar a qualidade destes sistemas de informação.

Nossas análises diferem dos métodos puramente estatísticos, porque a avaliação das tendências clínicas e epidemiológicas em relação ao tempo de propagação e

distribuição espacial nos diferentes contextos vai permitir fazer a caracterização e mapas de risco, instaurando novas intervenções para uma vigilância epidemiológica estratégica, que possam auxiliar os serviços de saúde na otimização da prestação de seus serviços. Além do mais, a detecção dos municípios com maior impacto pela doença, permite um enfoque mais adequado de controle. A realização de estudos com esta temática é uma necessidade nos territórios endêmicos para estas arboviroses, podendo estes ser abrangidos para outras regiões do país. Entretanto, a inclusão de variáveis adicionais, tais como dados entomológicos e ambientais, poderão acrescentar informações importantes.

8 CONCLUSÕES

Com base nos resultados deste trabalho, concluiu-se que:

- A partir da dinâmica temporal e expansão geográfica da dengue grave na Colômbia, foram detectados pela associação positiva de correlação espacial 34 municípios com maior impacto de mortalidade, que necessitariam de intervenção contínua para redução de óbitos.
- As variáveis clínicas que têm potencial de influenciar a gravidade da dengue e posterior ocorrência de óbito na Colômbia foram: aumento da permeabilidade vascular, ascites, choque, comprometimento de órgãos [lesão hepática, miocardite e alteração do sistema nervoso central (SNC)].
- O comportamento epidêmico da chikungunya na Colômbia, em função da série temporal e autocorrelação espacial, permitiu detectar que 110 municípios apresentaram associação positiva de vizinhança Alta-Alta responsáveis pela epidemia, e 165 municípios associação negativa de vizinhança Alta-Baixa/Baixa-Alta, com potencial para a ocorrência de surtos epidemiológicos futuros nas diferentes regiões do país.
- Foi analisada a dinâmica temporal da dengue, que permitiu identificar o ingresso do CHIKV, conhecendo as tendências epidemiológicas da cocirculação de ambas arboviroses.
- As tendências clínicas entre os pacientes com dengue, mostraram que as principais variáveis associadas a gravidade foram: alterações da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma e diminuição da pressão de pulso (< 20 mmHg), apresentando maior risco de complicações e morte.
- Foram caracterizadas a distribuição temporal e as características clínicas e epidemiológicas das arboviroses chikungunya e zika num município brasileiro, endêmico para dengue, fornecendo uma análise clínica detalhada para o direcionamento de diagnóstico laboratorial e acompanhamento, no sentido de se otimizar o tratamento de acordo com a evolução clínica e comorbidades dos indivíduos.

9 REFERÊNCIAS

ABRAHAM, R. et al. Correlation of phylogenetic clade diversification and in vitro infectivity differences among Cosmopolitan genotype strains of Chikungunya virus. **Infection, genetics and evolution**, Netherlands, v. 37, p. 174-184, 2016.

ABUBAKAR, S.; SAM, I. C.; WONG, P. F.; MATRAHIM, N.; HOOI, P. S.; ROSLAN, N. Reemergence of endemic Chikungunya, Malaysia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 13, p. 147-149, 2007.

AGUIAR, M.; ROCHA, F.; PESSANHA, J. E.; MATEUS, L.; STOLLENWERK, N. Carnival or football, is there a real risk for acquiring dengue fever in Brazil during holidays seasons?. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2015.

ALBUQUERQUE, I. G. et al. Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012;45(1):128–9. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasilia, v. 45, n. 1, p. 128-129, 2012.

ALMEIDA, M. et al. Dinâmica intra-urbana das epidemias de dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1996-2002. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 2385-2395, 2008.

AMÂNCIO, F. et al. Fatal outcome of infection by dengue 4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 267-270, 2014.

ANNO, S. et al. Space-time clustering characteristics of dengue based on ecological, socio-economic and demographic factors in northern Sri Lanka. **Geospatial Health**, v. 10, n. 2, p. 215-222, 2015.

AQUINO, V. H.; AMARILLA, A. A.; ALFONSO, H. L.; BATISTA, W. C.; FIGUEREIDO, L. T. New Genotype of Dengue Type 3 Virus Circulating in Brazil and Colombia Showed a Close Relationship to Old Asian Viruses. **PLoS ONE**, v. 4, n. 10, p. 1-8, 2009.

ARANKALLE, V. A. et al. Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to the 2005-2006 explosive epidemic. **The Journal of general virology**, London, v. 88, p. 1967-1976, 2007.

ARREDONDO, J. L. et al. **Long-Term Safety (Year 5) of the Recombinant Live-Attenuated Chimeric-Yellow Fever-Dengue Virus Tetravalent Dengue Vaccine (CYDTDV) in Phase III Efficacy Trials**. ASTMH Annual Meeting. Maryland, USA: [s.n.]. 2017. p. Poster 5328, presented at the 66th.

BADII, M. H.; LANDEROS, J.; CERNA, E.; ABREU, L. Bionomía y epidemiología del dengue. **International Journal of Good Conscience**, v. 2, p. 286-297, 2007.

- BANDYOPADHYAY, S.; LUM, L. C.; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever.. **Tropical medicine and international health**, England, v. 11, n. 8, p. 1238-1255, 2006.
- BARCELOS, L. et al. Dengue virus 3 genotype 1 associated with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 2, p. 314-316, 2008.
- BARRETO, D. F. et al. Histopathological and ultrastructural aspects of mice lungs experimentally infected with dengue virus serotype 2. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 2, p. 175-182, 2007.
- BAUTISTA-REYES, E.; NUÑEZ- AVELLANEDA, D.; ALONSO-PALOMARES, L. A.; SALAZAR, M. I. Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes and Pathogenesis. **Revista de Investigación Clínica**, v. 69, n. 6, p. 299-307, 2017.
- BELLO , B.; GUTIÉRREZ, P. INS- Instituto Nacional de Salud. **Emergencia de la transmisión del dengue en Letícia, Amazonas**, 2011. Disponível em: <www.ins.gov.co/?idcategoria=1232>. Acesso em: 2 mai 2018.
- BELLO, B. INS- Instituto Nacional de Salud. **www.ins.gov.co**, 2011. Disponível em: <<http://www.ins.gov.co/?idcategoria=1221>>. Acesso em: 1 mai 2018.
- BEZERRA, E. B. et al. Biologia e exigencias termicas de Aedes aegypti (L.) (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regioes bioclimaticas da Paraiba. **Iheringia**, Parana, v. 35, p. 853-860, 2006.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BORGHERINI, G. Outbreak of chikungunya on Réunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. **Clinical Infectious Diseases**, USA, v. 44, n. 11, p. 1401-1407, 2007.
- BOSHELL, J. et al. Dengue en Colombia. **Biomedica**. 1986, Bogotá, v. 6, n. 3, p. 101-106, 1986.
- BOYCE, R.; LENHART, A.; KROEGER, A.; VELAYUDHAN, R.; ROBERTS, B.; HORSTICK, O. Bacillus thuringiensis israelensis (Bti) for the control of dengue vectors: systematic literature review. **Tropical medicine and international health**, England, v. 18, n. 5, p. 564-577, 2013.
- BOZZA, F. A. et al. Differential Shedding and Antibody Kinetics of Zika and Chikungunya Viruses, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 25, n. 2, p. 311-315, 2019.
- BRAGA, I.; VALLE, D. Aedes aegypti: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol Serv Saude**. 2007, BRASILIA, v. 16, n. 4, p. 279-293, 2007.

BRATHWAITE, D. O. et al. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 4, p. 584-593, 2012.

BRISCOE, M. C. *Aedes Aegypti* The Yellow Fever Mosquito, Its Life History, Bionomics And Structure. **Journal of the National Medical Association**, USA, v. 54, n. 1, p. 132, 1962.

BRITO, C.; CORDEIRO, M. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro , v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016.

CABRAL-MIRANDA, W.; CHIARAVALLLOTI, N. F.; BARROZO, L. V. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. **Tropical medicine & international health**, England, v. 19, p. 1504-1514, 2014.

CAGLIOTI, C.; et al. Chikungunya virus infection: An overview.. **New Microbiologica**, v. 36, p. 211-227, 2013.

CAMPAGNA, D. S. MIAGOSTOVICH, M. P.; SIQUEIRA, M. M.; CUNHA, R. V. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. **Jornal the pediatric**, Brasil, v. 82, n. 5, p. 354-358, 2006.

CAO, X. T. et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. **Tropical medicine & international health. Tropical medicine and international health**, England, v. 7, n. 2, p. 125-132, 2002.

CAPEDING, M. R. et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. **Lancet** , England, v. 384, p. 1358-1365, 2014.

CAREY, D. E. Chikungunya and dengue: A Case of Mistaken Identity?. **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, v. XXVI, n. 3, p. 243-262, 1971.

CARVALHO, D. O.; COSTA-DA-SILVA, A.L.; LEES, R.S.; CAPURRO, M.L.; Two step male release strategy using transgenic mosquito lines to control transmission of vector-borne diseases. **Acta Trop.** USA. v. 132 Suppl:S170–7. 2014.

CASAL, P. E.; CHOUHY, D.; BOLATTI, E. M.; PEREZ, G. R.; STELLA, E.K.; GIRI, A.A. Evidence for homologous recombination in Chikungunya Virus. **Molecular phylogenetics and evolution**, USA, v. 85, p. 68-75, 2015.

CASSADOU, S. et al. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island, October to December 2013. **Euro surveillance**, Sweden, v. 19, n. 13, p. 56-61, 2014.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention **Rapid risk assessment. Autochthonous cases of chikungunya fever on the Caribbean island, Saint Martin** .11 **December** **2013.**

<<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chikungunyast-martin-rapid-risk-assessment.pdf> 11>. Acesso: 4 de maio de 2018.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention **Rapid risk assessment. Autochthonous cases of chikungunya fever in Americas. December 2014** <

<https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/united-states-2014.html>>. Acesso: 16 de mar de 2018.

CHATTOPADHYAY, A.; et al. A recombinant virus vaccine that protects against both Chikungunya and Zika virus infections. **Vaccine**, Netherlands, v. 36, n. 27, p. 3894-3900, 2018.

CHEN, W. et al. Arthritogenic alphaviruses: New insights into arthritis and bone pathology. **Trends in microbiology**, England, v. 23, p. 35-43, 2015.

CHEVILLON, C. BRIANT, L.; RENAUD, F.; DEVAUX, C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. **Trends in Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 80-88, 2008.

COLBERT, J. A. et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, England, v. 26, n. 9, p. 850-852, 2007.

CORDEIRO, M. T. Laboratory diagnosis for dengue. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo , v. 54, n. 18, p. 10-12, 2012.

COSTA, C. A.; SANTOS, I. G.; BARBOSA, M. G. Detecção e tipagem de vírus dengue em *Aedes aegypti* (Diptera:Culicidae) na cidade de Manaus, Estado de Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 677-681, 2009.

COUDERC, T. et al. A mouse model for chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS pathogens*, USA, v. 4, n. e29, p. 1-11, 2008.

DANE-Departamento administrativo nacional de estadística. **Población nacional 2010-2016.** <https://www.dane.gov.co/files/inf_geo/4Ge_ConceptosBasicos.pdf>. Acesso: 1 de julho de 2018.

DEEN, J. L. et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. **The Lancet**, England, v. 368, p. 170-173, 2006.

DELATTE, H. et al. *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. **Parasite**, v. 15, n. 1, p. 3-13, Março 2008. ISSN doi:10.1051/parasite/2008151003.

DELISLE, E. et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. **Euro surveillance**, Sweden, v. 20, p. 1-8, 2015.

DEVINE, G.J.; PEREA, E.Z.; KILLEEN, G.F.; STANCIL, J.D.; CLARK, S.J. MORRISON, A.C. Using adult mosquitoes to transfer insecticides to *Aedes aegypti* larval habitats. **Proc Natl Acad Sci**. England, v. 106(28), p. 11530–11534, 2009.

DÍAZ-QUIJANO, F. A.; WALDMAN, E. A. Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 2, p. 328-334, 2012.

DONALISIO, M.; GLASSER, C. Donalisio M & Glasser C. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 5, p. 259-270, 2002.

DONALISIO, M.; FREITAS, A.; ZUBEN, A. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo , v. 51, p. 23-30, 2017.

DOUDOU, D.; GRIGORIJ, M.; MELVIN, S. Chikungunya Outbreaks from 2000 to 2015: A Review. **MOJ Public Health** , v. 2, n. 6, p. 181-187, 2015.

DUARTE, H.; FRANÇA, E. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. **Revista Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 134-142, 2006.

DUTRA, H. L. et al. From lab to field: the influence of urban landscapes on the invasive potential of *Wolbachia* in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 9, n. 4 e0003689, p. 1-17, 2015.

ECONOMOPOULOU, A. et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and infection**, England, v. 137, p. 534-554, 2009.

FERREIRA DE LIMA, V. H.; LIMA, T. N. Natural vertical transmission of dengue vírus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. **Parasites and Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2018.

FIGUEREIDO, M.; FIGUEREIDO L. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasil, v. 47, p. 677-683, 2014.

FISCHER, M.; STAPLES, J. E. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas—Caribbean and South America, 2013–2014. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, USA, v. 63, n. 22, p. 500-501, 2014.

FLORES, L.; TRUJILLO, J. Brote de dengue clásico en el corregimiento de Barranco Minas, Guainía. **Informe Quincenal Epidemiológico Nacional**, Bogotá, v. 10, p. 353-368, 2005.

GAFFIGAN, T.; WIKERSON, R.; PECOR, J.; STOFFER, J.; ANDERSON, T.. Systematic Catalog of Culicidae. **The Walter Reed Biosystematics Unit**, 2015. Disponível em: <<http://www.mosquitocatalog.org/default.aspx?pgID=2>>. Acesso em: 11 maio 2018.

GERARDIN, P. et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. **PLoS medicine**, USA, v. 5, n. 60, p. 1-15, 2008.

GESSNER, B. D.; HALSEY, N. Dengue vaccine safety signal: Immune enhancement, waning immunity, or chance occurrence?. **Vaccine**, USA, v. 35, n. 27, p. 3452-3456, 2017.

GROOT, H. et al. Recent outbreaks of dengue in Colombia. **Scientific Publication No 375**, Washington DC, 1977. 31-38.

GROOT, H. The reinvasión of Colombia by *Aedes aegypti*: Aspects to remember. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 29, p. 330-338, 1980.

GROOT, H. et al. Estudios de arbovirosis en Colombia en la década de 1970. **Biomédica**, Bogotá, v. 16, p. 331-344, 1996.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480-496, Jul 1998.

GUBLER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp.. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, England, v. 27, p. 319-330, 2004.

GUDDO, E. S. et al. Serological Evidence of Chikungunya Virus among Acute Febrile Patients in Southern Mozambique. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 10, p. 1-11, 2015.

GUPTA, P. et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. **Journal of infection in developing countries**, Italy, v. 4, n. 3, p. 150-155, 2010.

GURUGAMA, P.; GARG, P.; PERERA, J.; WIJEWICKRAMA, A.; SEREVIRATNE, S. L. Dengue viral infections. **Indian Journal Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 68-78, 2010.

GUZMÁN, M. G. et al. Dengue hemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical Investigations. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, England, v. 78, p. 224-239, 1984.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Advances in dengue diagnosis. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, USA, v. 3, p. 621-627, 1996.

GÚZMAN, M. G. et al. Dengue 4 virus envelope glycoprotein expressed in *Pichia pastoris* induces neutralizing antibodies and provides partial protection from viral challenge in *Macaca fascicularis*. **The Journal of tropical medicine and hygiene**, England, v. 69, p. 129-134, 2003.

HADINEGORO, S. R. et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **New England journal of medicine**, England, v. 373, p. 195-206, 2015.

HALSTEAD, S. B. Dengue hemorrhagic fever—public health problema and a field for research. **Bull World Health Organ**, v. 58, n. 1, p. 1-21, 1980.

HALSTEAD, S. B. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. **World Health Stat Q**, v. 45, n. 2, p. 292-298, 1992.

HALSTEAD, S. B. Neutralization and Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Viruses. **Advances in virus research**, USA, v. 60, p. 421-467, 2003.

HALSTEAD, S. B. Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 4, p. 1-5, 2015.

HAMMON, W. M.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses associated with epidemic 574 hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. **Science**, USA, v. 131, n. 3407, p. 1102-1103, 1960.

HARLEY, D.; SLEIGH, A.; RITCHIE, S. Ross River virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review. **Clinical microbiology reviews**, Washington, DC, v. 14, p. 909-932, 2001.

HARRIS, A.F.; MCKEMEY, A.R.; NIMMO, D.; CURTIS, Z.; BLACK, I.; MORGAN, S.A.; *et al.* Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. **Nat Biotechnol.** USA. v. 30(9) p. 828–830.2012.

HAY, S. Football fever could be a dose of dengue. **Nature** , v. 503, p. 439, 2013.

HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R. The dengue viruses. **Clinical microbiology reviews**, Washington, DC, v. 3, p. 376-396, 1990.

HENRY, M.; FRANCIS, L.; ASIN, V.; POLSON, E. K.; OLOWOKURE, B. Chikungunya virus outbreak in Sint Maarten, 2013–2014. **Revista Panamericana de Salud Publica.** 2017;41:e61., Washington, D.C, v. 41, p. 1-9, 2017.

HER, Z.; KAM, Y.; LIN, R. T.; NEG, L. F. Chikungunya: a bending reality. **Microbes and Infection**, v. 11, n. 14, p. 1165-1176, 2009.

HERINGER, M. et al. Dengue type 4 in Rio de Janeiro, Brazil: case characterization following its introduction in an endemic region. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 410, p. 1-9, 2017.

HOLMES, E.; TWIDDY, S. The origin, emergence and evolution genetics of dengue virus. **Infection Genetics and Evolution**, v. 3, n. 1, p. 19-28, 2003.

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia y Estadística, **População estado Minas Gerais**. <<https://www.ibge.gov.br/busca.html?searchword=MINAS%20GERAIS&searchphrase=all>>. Acesso: 1 de julho de 2018.

INS. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento chikungunya, **Colombia 2014**. 2014 Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/Chikungun%CC%83a%202014.pdf>>. Acesso em: 6 de dez de 2018.

INS. Instituto Nacional de Salud. **Informe del evento dengue en Colombia 2015**. 2015 Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>>. Acesso em: 6 de maio de 2018.

INS. Instituto Nacional de Salud. **Microbiología, Dengue**. 2015 Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/Paginas/Microbiolog%C3%ADa.aspx>>. Acesso em: 13 de mar de 2018

INS. Instituto Nacional de Salud. **Informe del evento chikungunya, Colombia 2018**. 2018 Disponível em: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHIKUNGUNYA%20PE%20XIII_2018.pdf>. Acesso em: 4 de jan de 2019.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 7, p. 302-307, 2014.

IQUEN, I. Q. E. N. INS- Instituto Nacional de Salud, 2014. Disponível em: <<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2019%202014%20num%2020.pdf>>. Acesso em: 4 maio 2018.

ISSAC, T.; TAN, E.; CHU, J. Proteomic profiling of chikungunya virus-infected human muscle cells: Reveal the role of cytoskeleton network in CHIKV replication. **Journal of proteomics**, Netherlands, v. 108, p. 445-464, 2014.

JARAMILLO, A. C.; ALVAREZ, G.; GRANADOS, R. Dengue y dengue hemorrágico en Colombia desde la Colonia hasta 1995. **Tribuna Médica**, Bogotá, v. 95, p. 45-54, 1997.

JAVELLE, E. et al. Specific management of Post Chikungunya Rheumatic Disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006–2012. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, n. 9, p. 1-16, 2015.

JOHANSSON, M. A. et al. Nowcasting the spread of chikungunya virus in the Americas. **PLoS One**, USA, v. 9, n. 8, p. 1-10, 2014.

KALAYANAROOJ, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. **Journal of infectious diseases and medicine**, India, v. 176, n. 2, p. 313-321, 1997.

KAM, Y. W.; ONG, E. K.; RENIA, L.; TONG, J. C.; NG, L.F. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. **Microbes and infection**, France, v. 11, p. 1186-1196, 2009.

KHOR, C. C. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. **Nature genetics**, USA, v. 43, p. 1139-1141, 2011.

KOURI, G. El dengue, un problema creciente de salud en las Americas. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 19, n. 3, p. 143-145, 2006.

KRAEMER, M. U. et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. **eLIFE**, v. 4, p. 1-18, 2015.

KUHN, R. J. et al. Structure of Dengue Virus. **Cell**, USA, v. 108, n. 5, p. 717-725, 2002.

KUNO, G. A re-examination of the history of etiologic confusion between dengue and chikungunya. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 9, p. 1-11, 2015.

LACON, G. MORRISON, A.C. ASTETE, H. STODDARD, S.T. PAZ-SOLDAN, V.A. et al. Shifting patterns of *Aedes aegypti* fine scale spatial clustering in Iquitos, Peru. **PLoS Negl Trop Dis**.US, v. 8(8):e3038 p. 1-18, 2014.

LAITON, D. K. et al. Phylogenetic analysis of Chikungunya virus in Colombia: Evidence of purifying selection in the E1 gene. **Biomedica**, Bogotá, v. 36, n. 0, p. 25-34, 2015.

LAM, S.; CHUA, K.; HOOI, P.; RAHIMAH, M.; KUMARI, S. Chikungunya infection—an emerging disease in Malaysia. Southeast Asian. **The Puerto Rico journal of public health and tropical medicine**, Puerto Rico, v. 32, p. 447-451, 2001.

LANCIOTTI, R. et al. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. **The Journal of general virology**, London, v. 75, p. 65-75, 1994.

LATEEF, A.; FISHER, D. A.; TAMBYAH, P. A. Dengue and Relative Bradycardia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 13, n. 4, p. 650-651, 2007.

LAWSON, N. D.; STILLMAN, E. A.; WHITT, M. A. ROSE, J. K. Recombinant vesicular stomatitis viruses from DNA. **Proc Natl Acad Sci** , USA, v. 98, n. 10, p. 4477-4481, 1995.

LEITMEYER, K. C. et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. **Journal of virology**, USA, v. 73, p. 4738-4747, 1999.

LEONG, A. S. The pathology of dengue hemorrhagic fever. **Diagnostic seminars in pathology**, Germany, v. 24, p. 227-236, 2007.

LEPARC, G. I.; NOUGAIREDE, A.;; CASSADOU, S.; PRAT, C.; LAMBALLERIE, X. Chikungunya in the Americas. **The Lancet**, v. 383, p. 514, 2014.

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

LIBRATY, D. et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. **The Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 185, p. 1213-1221, 2002.

LIMA, E. P.; GOULART, M.; ROLIM, N.M.L. Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. **BMC Public Health**.USA, 15:858, 2015.

LIO, S. Q.; LI, X.; DENG, C. L.; YUAN, Z. M.; ZHANG, B. Development and evaluation of one-step multiplex real-time RT-PCR assay for simultaneous detection of Zika virus and Chikungunya virus. **J Med Virol**. 2018.90(3):389-396. , USA, v. 90, n. 3, p. 389-396, 2018.

LO-PRESTI, A.; LAI, A.; CELLA, E.; ZEHENDER, G.; CICCOCZZI, M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, India, v. 12, p. 925-932, 2014.

LOURENÇO, J.; RECKER, M. Dengue serotype immune-interactions and their consequences for vaccine impact predictions. **Epidemics**, v. 16, p. 40-48, 2016.

LOWE, R. et al. Dengue outlook for the World Cup in Brazil: an early warning model framework driven by real-time seasonal climate forecasts. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 7, p. 619-626, 2014.

LUMSDEN, W. H. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, England, v. 33, p. 49-51, 1955.

MACIEL , I. J. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 2, p. 112-130, 2008.

- MACORMACK-GELLES, B. et al. Epidemiological characteristics and determinants of dengue transmission during epidemic and non-epidemic years in Fortaleza, Brazil: 2011-2015. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, USA, v. 12, n. 12, e0006990, p. 1-18, 2018.
- MAGALHÃES, R. C.; DA SILVA, R. C. **A erradicação do aedes aegypti: febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2016.
- MAIRUHU , A. T. et al. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 23, n. 6, p. 425-433, 2004.
- MALLHI, T. H.; KHAN, A. H.; ADNAR, A, S.; SARRIFF, A.; KHAN, Y H. Clinico-laboratory spectrum of dengue viral infection and risk factors associated with dengue hemorrhagic fever: a retrospective study. **BMC infectious diseases**, London, v. 15, p. 299, 2015.
- MANORE, C. A.; HICKMANN, K.S.; XU, S.; WEARING, H. J.; HYMAN, J. L. Comparing dengue and chikungunya emergence and endemic transmission in *A. aegypti* and *A. albopictus*. **Journal of Theoretical Biology**, v. 356, p. 174-191, 2014.
- MANRIQUE, S. P. et al. Use of insecticide-treated house screens to reduce infestations of dengue virus vectors, Mexico. **Emerging Infectious Disease**, Atlanta, v. 21, n. 2, p. 308-311, 2015.
- MARHEW, A.; ROTHMAN, A. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. **Inmunological Reviews** , v. 224, p. 300-313, 2008.
- MARQUETTI, M. C. et al. Infestacion por *Aedes Aegypti*. **Revista Cubana de Medicina Tropical** , Havana, v. 61, p. 232-238, 2009.
- MARTINEZ, E. Dengue. **Estudos avançados**, v. 22, n. 64, p. 33-52, 2008.
- MARTÍNEZ, M. E. **Dengue hemorrágico em crianças**: editorial. Havana: José Martí, 1990. 180p. Primera. ed. Havana: Havana: José Martí, v. I, 1990.
- MASSAD, E. Risk of symptomatic dengue for foreign visitors to the 2014 FIFA World Cup in Brazil. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 3, p. 394-397, 2014.
- MATTAR, S. et al. Outbreak of chikungunya vírus in the north Caribbean área of Colombia: clinical presentation and phylogenetic analysis. **Journal of infection in developing countries**, Italy, v. 29, n. 9, p. 1126-1132, 2015.
- MCBRIDE, W. J. Dengue viral infections: pathogenesis and epidemiology. **Microbes and infection**, France, v. 2, p. 1041-1050, 2000.
- MCSHERRY, J. A. Some Medical Aspects of the Darien Scheme: Was it Dengue? **Scottish Medical Journal**, v. 27, n. 2, p. 183-184, 1982.

MENDEZ, A. Phylogenetic reconstruction of dengue virus type 2 in Colombia. **Virology Journal** , v. 9, n. 64, p. 1-11, 2012.

MÉNDEZ, A.; GONZALEZ, G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. **Biomedica**, Bogotá, v. 23, n. 2, p. 180-193, 2003.

MENDEZ, J. A.; BERNAL, M. P.; CALVACHE, D.; BOSHELL, J. Genotipificación y análisis filogenético de cepas colombianas del dengue tipo 2. **NOVA**, Bogotá, v. 1, p. 37-43, 2003.

MICHEL, C. C.; CURRY, F. Microvascular permeability. **Physiological review**, USA, v. 79, n. 3, p. 703-761, 1999.

MODIS, Y. et al. Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. **Nature**, USA, v. 427, n. 6972, p. 313-319, 2004.

MORRISON, T. E. Reemergence of Chikungunya Virus. **Journal of Virology**, USA, v. 80, n. 20, p. 11644-11647, 2014.

MS/Brasil- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: **Boletim epidemiológico da dengue análise de situação e tendências. 2010**. Disponível em < <http://portalms.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>> Acesso em: 6 de mai. 2018.

MS/Brasil- Ministério da Saúde. **Combate à dengue, histórico. 2010**. Disponível em: <<http://combateaedes.saude.gov.br/pt/historico>>. Acesso em 16 de aug. 2017.

MS/Brasil- Ministério da Saúde; Fundação Nacional de Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD)**. Brasília, 2012, p 32.

MS/Brasil– Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e zika até a Semana Epidemiológica (SE) 50 de 2015**. 2015. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/28/2015-boletim-microcefalia-se50-vol46-n46.pdf>>. Acesso em 21 de dez. 2018.

MS–Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e zika até a Semana Epidemiológica (SE) 49 de 2016**. 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---Dengue-SE49-publicacao.pdf>>. Acesso em 16 de dez. 2018.

MS–Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica (SE) 49 de 2018**. 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/02/2018-067.pdf>>. Acesso em 6 de jan. 2019.

- MURPHY, B. R.; WHI TEHEAD, S. S. Immune Response to Dengue Virus and Prospects for a Vaccine. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 587-619, 2011.
- MUSTAFA, M. S.; RASOTGI, V.; JAIN, S.; GUPTA, V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70, 2015.
- NAIR, V. R.; UNNIKRISHNAN, D.; SATISH, B.; SAHUDULLA, M. Acute renal failure in dengue fever in the absence of bleeding manifestations or shock. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, USA, v. 13, n. 3, p. 142-143, 2005.
- NARVAEZ, F. et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 5, n. 11, p. 1-12, 2011.
- NGUYEN, M. N. et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. **Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci**, India, v. 110, p. 9072-9077, 2-13.
- NOBUCHI, H. The symptoms of a dengue-like. In: RINSHO, K. **Chinese medical encyclopedia**. [S.l.]: Kanpo, v. 26, 1979. p. 422-425.
- NOGUEIRA, R. et al. Dengue virus type 3, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2002.v.11, n.9, p.1376-81, sept. 2005. **Emerging Infectious Disease**, v. 11, n. 9, p. 1376-1381, 2002.
- NOGUEIRA, R. M. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 925-926, 2001.
- NUKUI, Y. et al. Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 343-346, Feb 2006.
- NUNES, M. R. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**., London, v. 13, p. 102, 2015.
- OCAZONEZ, R. GOMEZ, S.; CORTES, F. Serotipos, patrón de infección y dengue hemorrágico en un área endémica colombiana. **Revista Salud Pública**, Bogotá, v. 9, p. 262-274, 2007.
- OHST, C. et al. Reliable Serological Testing for the Diagnosis of Emerging Infectious Diseases. **Nature**, Singapore, v. 1062, p. 19-43, 2018.
- OLIVEIRA, E. C.; PONTES, E. R.; CUNHA, R. V.; FLOES, I. B.; NASCIMENTO, D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 6, p. 682-685, 2009.
- OSANAI, C. H.; TRAVASSOS- DA ROSA. A. P.; AMARAL, S.; PASSOS, A. C.; TAUIL, P. L. Surto de Dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 1, p. 53-54, 1983.

PADILLA, J. C.; ROJAS, D.; SÁENZ, R. **Dengue en Colombia. Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. 2012.** Primera. ed. Bogotá: Guías de Impresión Ltda, v. 1, 2012.

PAHO- Pan American Health Organization **Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas.** Primera. ed. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud, v. I, 2011.

PAHO- Pan American Health Organization. **Dengue: Distribución de serotipos de Dengue en las Américas. 2014.** Disponível em: <<http://www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/Dengue/1990-2013-cha-serotipos-dengue-americas-map.jpg>>. Acesso em: 7 de out. 2018.

PAHO- Pan American Health Organization. **Dengue:** guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Segunda. ed. Washington,DC: PAHO, v. I, 2015.

PAHO. Pan American Health Organization. **Chikungunya: Data, maps and statistics. 2016.** Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5932&item=chikungunya&type=statistics&Itemid=40931&lang=es>. Acesso em: 12 de jul. 2018.

PAHO. Pan American Health Organization. **Dengue: Data, maps and statistics. 2017.** Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=3274&item=dengue&type=statistics&Itemid=40734&lang=es>. Acesso em: 3 de dez. 2018.

PAHO. Pan American Health Organization. **Chikungunya: Data, maps and statistics, December 2016.** Disponível em: <www.paho.org>. Acesso em: 12 julho 2018. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=5932&item=chikungunya&type=statistics&Itemid=40931&lang=es.

PAHO. **Integrated management strategy for the prevention and control of dengue in the Region of the Americas.** First. ed. Washington, DC: [s.n.], v. I, 2018.

PAIXÃO, E.; TEIXEIRA, M.; RODRIGUEZ, L. Zika, chikungunya and dengue: the cause and threats of new and re-emerging arboviral diseases. **BMJ Global Health**, v. 3, n. e000530, p. 1-6, 2017.

PAUPY, C. et al. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 10, n. 3, p. 259-266, 2010.

PEREZ, J. et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. **The Lancet**, London, v. 352, p. 971-977, 1998.

PETERS, C. J.; DALRYMPLE, J. Alphaviruses. In: LIU, D. **Molecular Detection of Human Viral Pathogens.** 1st. ed. New York: CRC Press , v. I, 1990. p. 713-761.

- PHILLIPS, C. R. et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. **Critical care**, USA, v. 13, n. 2, p. 30-33, 2009.
- PIALOUX, G.; GAÜZÈRE, B.; JAURÉGUIBERRY, S.; STROBEL, M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. **Lancet Infectious Disease**, v. 7, p. 319-327, 2007.
- PILLAY, T.; ZYL, H. A.; BLACKBEARD, D. Chronic pain perception and cultural experience. **Procedia, social and behavioral sciences**, USA, v. 113, p. 151-160, 2014.
- PINTO, R. C. et al Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. **PLOS ONE**, USA, v. 11, n. 8 e0161884, p. 1-15, 2016.
- PLENNEVAUX, E. et al. Impact of Dengue Vaccination on Serological Diagnosis: Insights From Phase III Dengue Vaccine Efficacy Trials. **Clinical infectious diseases**, USA, v. 66, n. 8, p. 1164-1172, 2018.
- POTTS, J.; ROTHMAN, A. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. **Tropical medicine & international health**, England, v. 13, n. 11, p. 1328-1340, 2008.
- POWELL, J.; TABACHNICK, W. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, p. 11-17, 2013.
- POWERS, A. M. Re-emergence of 622 Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical 623 lineages and distant evolutionary relationships. **The Journal of general virology**, London, v. 81, p. 471-477, 2000.
- POWERS, A. M.; BRAULT, A. C.; TESH, R. B.; WEAVER, S. C. Evolutionary relationships and systematics of the Alphaviruses. **Journal virology**, USA, v. 74, p. 118-131, 2001.
- RAMACHANDRAN, V. et al. Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. **Plos One**, v. 7, n. 12, p. 1-7, 2012.
- RAMOS, A. C. et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, USA, v. 11, n. 2, p. 1-15, 2017.
- REICH, N. G. et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 10, n. 86, p. 1-9, 2013.
- RESTIF, O.; GRAHAM, A. L. Within-host dynamics of infection: from ecological insights to evolutionary predictions. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 2015;370: 1675., England, v. 370, p. 1-5, 2015.
- REZZA, G. et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. **Lancet**, England, v. 370, p. 1840-1846, 2007.

RICO-HESSE, R. et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. **Virology journal**, USA, v. 230, p. 244-251, 1997.

RIGAU, J. G.; CLARK, G. G.; GUBLER, D. J.; REITER, P.; SANDERS, E. J.; VORNDAM, A. V. Dengue and dengue haemorrhagic fever. **The Lancet**, England, p. 971-977, 1998.

RITCHIE, S. A.; RAPLEY R. P. *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti) provides residual control of *Aedes aegypti* in small containers. **The Journal of tropical medicine and hygiene**, England, v. 82, n. 6, p. 1053-1059, 2010.

RODRIGUEZ, R. et al. Increasing Clinical Severity during a Dengue Virus Type 3 Cuban Epidemic: Deep Sequencing of Evolving Viral Populations. **Journal of Virology**, v. 90, n. 9, p. 4320-4333, 2016.

ROSS, R. W. et al. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **The Journal of hygiene**, England, v. 52, n. 2, p. 177-191, 1956.

RULLI, N. E. et al. Ross River virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis. **Pharmacology & therapeutics**, England, v. 107, p. 329-342, 2005.

SABIN, A. B. Research on dengue during World War II. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 1, p. 30-50, 1952.

SAHADEO, N. S. et al. Understanding the evolution and spread of Chikungunya virus in the Americas using complete genome sequences. **Virus Evolution**, England, v. 3, n. 1, p. 12-18, 2017.

SALLES, T. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 264, p. 1-12, 2018.

SAM, I. C. et al. Genotypic and Phenotypic Characterization of Chikungunya Virus of Different Genotypes from Malaysia. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, p. 1-9, 2012.

SAN MARTÍN, J. L. et al. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 1, p. 128-135, 2010.

SANGAWIBHA, N. et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. **American journal of epidemiology**, USA, v. 120, p. 653-669, 1984.

SEHRAWAT, P.; BISWAS, A.; KUMAR, P.; SINGLA, P.; WIG, N.; DAR, L.; SOOD, R. Role of cytokines as molecular marker of dengue severity. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2018.

SEPPA, N. Chikungunya is on the move. **Science News**, v. 3, June 2015.

SEPULVEDA, J. et al. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. **Clinical Rheumatology**, v. 36, n. 3, p. 695-699, 2016.

SERUFO, J. C. et al. Dengue in the south-eastern region of Brazil: historical analysis and epidemiology. **Revista Saúde Pública**, v. 27, n. 3, p. 157-167, 1993.

SES-MG. Secretária de Estado da Saúde Minas Gerais. Superintendência de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de Dengue 2008.** 2008. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/noticias_e_eventos/000_2008/nov_dez_/Boletins_Aedes/Boletim_Aedes_18.02_IMPrensa.pdf>. Acesso em: 11 de fev. 2018.

SES-MG. Secretária de Estado da Saúde Minas Gerais. Superintendência de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de Dengue (SE) 51 de 2012.** 2012. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/story/10886-boletim-epidemiologico-de-monitoramento-dos-casos-de-dengue--11-02>>. Acesso em: 19 de apr. 2018.

SES-MG. Secretária de Estado da Saúde Minas Gerais. Superintendência de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de Dengue (SE) 48 de 2013.** 2013. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Boletim_Aedes_11.02_IMPrensa_A.pdf>. Acesso em: 23 de mai. 2018.

SES-MG. Secretária de Estado da Saúde Minas Gerais. Superintendência de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de Dengue, chikungunya e zika (SE) 51 de 2016.** 2016. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Boletim_Aedes_8-12-2016_Imprensa.pdf>. Acesso em: 23 de dez 2018.

SES-MG. Secretária de Estado da Saúde Minas Gerais. Superintendência de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de Dengue, chikungunya e zika (SE) 52 de 2017.** 2017. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/noticias_e_eventos/000_2017/dez/Boletins_Aedes/Boletim_Aedes_04.02_IMPrensa.pdf>. Acesso em: 23 de dez 2018.

SEVERI, E. et al. Infectious disease surveillance for the London 2012 Olympic and Paralympic Games. **Euro Surveillance**, v. 17, p. 1-8, 2012.

SHARP, T. M. et al. Sequential Episodes of Dengue—Puerto Rico, 2005–2010. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, n. 2, p. 235-239, 2014.

SHU, P. Y.; HUANGE, J. H. Current advances in dengue diagnosis. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, USA, v. 11, p. 642-650, 2004.

SHULSE, C. D.; SEMILITSCH, R. D. TRAUTH, K.M. Mosquitofish dominate amphibian and invertebrate community development in experimental wetlands. **The Journal of applied ecology**, England, v. 50, n. 5, p. 1244-1256, 2013.

SILVA, J. S.; MARIANO, Z. T.; SCOPEL, I. A dengue no Brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*, da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlandia, v. 3, n. 6, p. 163-175, 2008.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **New England Journal of Medicine**, USA, v. 366, n. 15, p. 1423-1432, 2012.

SOO, K. M.; KHALID, B.; CHNG, S. M.; CHEE, H. Y. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. **PloS one**, USA, v. 11, n. e0154760, p. 1-12, 2016.

SRIKIATKHACHORN, A. et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. **The Pediatric infectious disease journal**, USA, v. 26, n. 4, p. 283-290, 2007.

STAIKOWSKY, F. et al. Retrospective survey of Chikungunya disease in Reunion Island hospital staff. **Epidemiology and infection**, England, v. 136, p. 196-206, 2008.

STANAWAY, D. J. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 386, n. 6, p. 712-723, 2016.

TALARMIN, F. et al. Skin and mucosal manifestations of chikungunya virus infection in adults in Reunion Island. **Médecine tropicale**, France, v. 67, p. 167-173, 2007.

TAUIL, P. L. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 275-277, 2006.

TEE, H. P. et al. Risk factors associated with development of dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in adults in Hospital Tengku Ampuan Afzan Kuantan. **Medical Journal of Malaysia** 64, 316–320. , Malaysia , v. 64, p. 316-320, 2009.

TEN, Q. et al. Contributions from the silent majority dominate dengue virus transmission. **PLoS pathogens**, USA, v. 14, n. 5 e1006965, p. 1-16, 2018.

THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research**, USA, v. 99, p. 347-370, 2013.

TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; SHERMAN, M. B.; WEAVER, S. C. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS pathogens**, USA, v. 3, n. 12, p. 1-12, 2007.

TSETSARKIN, K. A. Chikungunya virus: Evolution and genetic determinants of emergence. **Current opinion in virology**, Netherlands, v. 1, p. 310-317, 2011.

VAN, B. W. et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. **Euro Surveillance**, v. 19, n. 13, p. 1-13, 2014.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer antibody response pattern and virus serotype correlate with disease severity. **The Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 181, p. 2-9, 2000.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. **Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 81, n. 1, p. 2-9, 2000.

VILELA, A. P. et al. Dengue virus 3 genotype I in *Aedes aegypti* mosquitoes and eggs, Brazil, 2005-2006. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 16, n. 6, p. 989-992, 2010.

VILLAR, L. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. **New England journal of medicine**, England, v. 372, n. 2, p. 113-123, 2015.

WEARING, H.; ROBERT, M.; CHRISTOFFERSON, R. Dengue and chikungunya: modelling the expansion of mosquito-borne viruses into naïve populations. **Parasitology**, England, v. 143, n. 7, p. 860-873, 2016.

WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection Genetics and Evolution**, v. 9, p. 523-540, Feb 2009.

WEAVER, S. C.; REISEN W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral research**, Netherlands, v. 85, p. 328-345, 2009.

WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, p. 1-4, 2014.

WHITEHORN, J.; SIMMONS, C. P. The pathogenesis of dengue. **Vaccine**, Netherlands, v. 29, n. 42, p. 7221-7228, 2011.

WHO. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control.** Second. ed. Geneva: WHO, v. I, 1997.

WHO. **Report Dengue.** First. ed. Geneva: [s.n.], v. I, 2007.

WHO. **DENGUE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL.** First. ed. Washington D. C: WHO, v. I, 2009.

WHO. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020.** First. ed. Geneva : [s.n.], v. I, 2012.

WILDER-SMITH, A. et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. **The Lancet infectious diseases**, USA, v. 17, n. 3, p. 101-106, 2017.

YACTAYO, S. et al. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. **Journal of Infectious Diseases**, USA, v. 214, n. (suppl 5), p. 441-445, 2016.

YIP, W. Managing dengue fever in primary care: A practical approach. **Malaysian family physician**, Malaysia, v. 9, n. 2, p. 2-10, 2014.

ZARA, A.; SANTOS, S.; FERNANDES-OLIVEIRA, E.; GOMEZ, R.; COELHO, G. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiol. Serv. Saúde** [online]. Brasil, vol.25, n.2, p.391-404, 2016.

ZHANG, H.; XIE, Z.; XIE, X.; OU, Y.; ZENG, W.; ZHOU, Y. A novel predictor of severe dengue: The aspartate aminotransferase/ platelet count ratio index (APRI). **Journal of Medical Virology**, USA, v. 90, n. 5, p. 803-809, 2018.

ZHANG, Q. et al. The stem region of premembrane protein plays an important role in the virus surface protein rearrangement during dengue maturation. **Journal of Biological Chemistry**, USA, v. 287, n. 48, p. 40525-40534, 2012.

10 ANEXOS

Anexo 1A: Versão REG-R02.001.4020-003 V:00 AÑO 2010.

Datos básicos	
REG-R02.001.4020-003 V:00 AÑO 2010	
1. INFORMACIÓN GENERAL	
1.1. Nombre del evento	1.2. Fecha de notificación Código Día Mes Año
1.3. Semana* * Epidemiológica Año	1.4. Año: 1.5. Departamento que notifica 1.6. Municipio que notifica
1.7. Razón social de la unidad primaria generadora del dato	1.8 Código de la UPGD Depto. Municipio Código Sub. 1.9. Nit UPGD
2. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
2.1. Primer nombre	2.2. Segundo nombre 2.3. Primer apellido
2.4. Segundo apellido	2.5 Teléfono 2.6 Fecha de nacimiento Día Mes Año
2.7. Tipo de documento de identificación RC (1) Registro T.I. (2) T. de ID. CC (3) C.C. CE (4) C. extranjera PA (5) Pasaporte MS (6) Menor sin ID. AS (7) Adulto sin ID.	2.8. Número de identificación
2.9. Edad 2.10. Unidad de medida de la edad 1 Años 2 Meses 3 Días 4 Horas 5 Minutos	2.11. Sexo M F 2.12. País de ocurrencia del caso
2.13. Departamento/Municipio de ocurrencia del caso Depto. Municipio	2.14. Área de ocurrencia del caso 1 Cabecera municipal 2 Centro poblado 3 Rural disperso 2.14.1. Cabecera mpa/Centro poblado/Rural disperso 2.15. Barrio de ocurrencia
2.15.2. Localidad	2.16. Dirección de residencia 2.17. Ocupación del paciente Código 2.18. Tipo de régimen en salud 1 Contributivo 2 Subsidiado 3 Excepción 4 Especial 5 No afiliado
2.19. Nombre de la administradora de servicios de salud Código	2.20. Pertenencia étnica 1 Indígena 2 ROM 3 Raizal 4 Palenquero 5 Afro colombiano 6 Otros
2.21. Grupo poblacional 9 Desplazados 13 Migrantes 14 Carcelarios 15 Gestantes 5 Otros grupos poblacionales	
3. NOTIFICACIÓN	
3.1. Departamento y municipio de residencia del paciente Depto. Municipio	3.2. Fecha de consulta Día Mes Año 3.3. Inicio de síntomas Día Mes Año
3.4. Clasificación inicial de caso 1 Sospechoso 2 Probable 3 Conf. por laboratorio 4 Conf. clínica 5 Conf. nuevo epidemiológico	3.5. Hospitalizado 1 Si 2 No 3.6. Fecha de hospitalización Día Mes Año
3.7. Condición final 1 Vivo 2 Muerto	3.8. Fecha de defunción Día Mes Año 3.9. No. certificado defunción 3.10. Causa básica de muerte CIE10
3.11. Nombre del profesional que diligenció la ficha	3.12. Teléfono del profesional que diligenció la ficha
4. ESPACIO EXCLUSIVO PARA USO DE LOS ENTES TERRITORIALES - AJUSTES	
4.1. Seguimiento y clasificación final del caso 0 No aplica 3 Conf. por laboratorio 4 Conf. clínica 5 Conf. nuevo epidemiológico 6 Descartado 7 Otra actualización	4.2. Fecha de ajuste Día Mes Año

SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA
Subsistema de Información SIVIGILA
Ficha de Notificación



BICENTENARIO
de la Independencia de Colombia
1810-2010



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Dengue Cód. INS: 210 | Dengue Grave Cód. INS: 220 | Mortalidad por dengue Cód. INS: 580

Envíe la ficha de solicitud de examen de laboratorio de salud pública con la muestra correspondiente al nivel de competencia.

REG-RO2.001.4020-003 V.00 AÑO 2010

RELACION CON DATOS BÁSICOS

A. Nombres y apellidos del paciente	B. Tipo de ID*	C. No. de identificación
<small>* TIPO DE ID: 1- RC- REGISTRO CIVIL; 2- TI- TARJETA IDENTIDAD; 3- CC- CÉDULA CIUDADANÍA; 4- CE- CÉDULA EXTRANJERA; 5- PA- PASAPORTE; 6- MS- MENOR SIN ID; 7- AS- ADULTO SIN ID</small>		

4. DATOS ESPECÍFICOS

4.1. ¿Desplazamiento en los últimos 15 días? <input type="checkbox"/> 1 Sí <input type="checkbox"/> 2 No	4.2. Fecha desplazamiento Uso Mes Año	4.3. Municipio/Departamento al que se desplazó Código
4.4. ¿Antecedente de dengue? <input type="checkbox"/> 1 Sí <input type="checkbox"/> 2 No <input type="checkbox"/> 3 Desconocido	4.5. ¿Algún familiar o conviviente ha tenido sintomatología de dengue en los últimos 15 días? <input type="checkbox"/> 1 Sí <input type="checkbox"/> 2 No <input type="checkbox"/> 3 Desconocido	4.6. Dirección de sitio de ocupación o estudio

5. DATOS CLÍNICOS

5.1. Hallazgos semiológicos (marque con X los que se representen)

<input type="checkbox"/> 1 Fiebre	<input type="checkbox"/> 2 Mialgias	<input type="checkbox"/> 3 Angiografía	<input type="checkbox"/> 4 Eritema	<input type="checkbox"/> 5 Ictericia	<input type="checkbox"/> 6 Dolor articular	<input type="checkbox"/> 7 Hemoptias
<input type="checkbox"/> 8 Artralgias	<input type="checkbox"/> 9 Hiperemia conjuntival	<input type="checkbox"/> 10 Erupción/Rash	<input type="checkbox"/> 11 Hematemesis	<input type="checkbox"/> 12 Oliguria	<input type="checkbox"/> 13 Petequias	<input type="checkbox"/> 14 Metrorragia
<input type="checkbox"/> 15 Shock	<input type="checkbox"/> 16 Diarrea	<input type="checkbox"/> 17 Equimosis	<input type="checkbox"/> 18 Melenas	<input type="checkbox"/> 19 Derrame pleural	<input type="checkbox"/> 20 Epistaxis	<input type="checkbox"/> 21 Hematuria
<input type="checkbox"/> 22 Acúasis	<input type="checkbox"/> 23 Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> 24 Cefalea	<input type="checkbox"/> 25 Prueba de torqueto positiva	<input type="checkbox"/> 26 Prueba de torqueto negativa	<input type="checkbox"/> 27 Alteración de la conciencia	<input type="checkbox"/> 28 Convulsiones
<input type="checkbox"/> 29 Hipotensión	<input type="checkbox"/> 30 Taquicardia	<input type="checkbox"/> 31 Hepatomegalia (dolor por debajo del rebordo costal)	<input type="checkbox"/> 32 Splenomegalia	<input type="checkbox"/> 33 Coema pulmonar		

6. DATOS DE LABORATORIO

6.1. Prueba	6.2. Resultado
<input type="checkbox"/> 1 Recuento leucocitos	Valor <input type="text"/> mm3
<input type="checkbox"/> 15 Hematocrito inicial (verificar hemoconcentración)	Valor <input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> 16 Hematocrito control (verificar hemoconcentración)	Valor <input type="text"/> %
<input type="checkbox"/> 17 Recuento de plaquetas inicial (verificar trombocitopenia)	Valor <input type="text"/> mm3
<input type="checkbox"/> 17 Recuento de plaquetas control (verificar trombocitopenia)	Valor <input type="text"/> mm3
<input type="checkbox"/> 2 IgM dengue	Positiva <input type="checkbox"/> 1 Negativa <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 4 RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)	Positiva <input type="checkbox"/> 1 Negativa <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 5 Aislamiento viral	Positiva <input type="checkbox"/> 1 Negativa <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3

6.3. Otros parámetros (solo en probables de dengue grave: dengue hemorrágico, shock por dengue, miocarditis por dengue, hepatitis por dengue, encefalitis por dengue)

<input type="checkbox"/> 81 Albúmina (hipoproteíнемia)	Valor <input type="text"/> mg/dL
<input type="checkbox"/> 82 Haces estereales (shock por dengue)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 83 Alteración electroítica (Shock por dengue)	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 11 ALT/GPT (hepatitis por dengue)	Valor <input type="text"/> U/L
<input type="checkbox"/> 10 AST/GPT (hepatitis por dengue)	Valor <input type="text"/> U/L
<input type="checkbox"/> 19 Nitrogeno unico (shock por dengue)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 20 Creatinina (shock por dengue)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 84 Tiempo de protrombina (predicador de gravedad)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 85 Tiempo parcial de tromboplastina (predicador de gravedad)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 86 Rx tórax (edema pulmonar, derrame pleural)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 87 Electrocardiograma (sospecha de compromiso miocárdico)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 88 Ecografía abdominal (hectia, colecistitis atípica)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 89 Ecocardiograma (sospecha de miocardiitis)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 90 TAC craneo simple (sospecha de compromiso neurológico)	Normal <input type="checkbox"/> 1 Alterado <input type="checkbox"/> 2 No se realizó <input type="checkbox"/> 3

7. EN CASO DE MORTALIDAD POR DENGUE

7.1. ¿Se tomaron muestras de tejidos? Sí 1 No 2

7.2. ¿Cuáles?

7.2.1. Hígado	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.2. Bazo	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.3. Pulmón	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.4. Cerebro	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.5. Miocardio	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.6. Médula ósea	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
7.2.7. Riñón	Sí <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2

8. CLASIFICACIÓN FINAL Y ATENCIÓN DEL CA

8.1. Clasificación final:			
<input type="checkbox"/> 1 Dengue sin signos de alarma	<input type="checkbox"/> 2 Dengue con signos de alarma	<input type="checkbox"/> 3 Dengue hemorrágico	<input type="checkbox"/> 4 Shock por dengue
<input type="checkbox"/> 5 Complicaciones por Dengue: Miocarditis por dengue	<input type="checkbox"/> 6 Encefalitis por dengue	<input type="checkbox"/> 7 Hepatitis por dengue	<input type="checkbox"/> 8 Otras complicaciones
8.1. Nivel de atención		8.2. Conducta	
<input type="checkbox"/> 1 Primer nivel	<input type="checkbox"/> 2 Segundo nivel	<input type="checkbox"/> 1 Ambulatorio	<input type="checkbox"/> 2 Hospitalización pao
<input type="checkbox"/> 3 Tercer nivel	<input type="checkbox"/> 4 Cuarto nivel	<input type="checkbox"/> 3 Unidad de cuidados intensivos	<input type="checkbox"/> 4 Observación
Diligenciado por		Firma y registro médico	

sivigila@ins.gov.co/soporte_sivigila@ins.gov.co

Desde 1917 comprometidos con la Salud Pública

Anexo 1B: Versão REG-R02versão FOR-R02.0000-003 V:04 AÑO 2015.



SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA
Subsistema de información SIVIGILA
Ficha de notificación



**Dengue código INS: 210 - Dengue grave código INS: 220 -
Mortalidad por dengue código INS: 580**

La ficha de notificación es para fines de vigilancia en salud pública y todas las entidades que participen en el proceso deben garantizar la confidencialidad de la información LEY 1273/09 y 1266/09

Los casos probables y confirmados de dengue deben notificarse semanalmente de acuerdo con la estructura y contenidos mínimos establecidos, en el subsistema de información para la vigilancia de los eventos de interés en salud pública. La notificación de los casos de dengue grave y mortalidad por dengue se exige desde su clasificación como probables, y en el nivel local es inmediata.

RELACIÓN CON DATOS BÁSICOS

FOR-R02.0000-003 V:04 AÑO 2015

A. Nombres y apellidos del paciente	B. Tipo de ID*	C. Número de identificación
<small>RC : REGISTRO CIVIL TI : TARJETA IDENTIDAD CC : CÉDULA CIUDADANÍA CE : CÉDULA EXTRANJERÍA PA : PASAPORTE MS : MENOR SIN ID AS : ADULTO SIN ID</small>		

5. DATOS ESPECÍFICOS

5.1 ¿Desplazamiento en los últimos 15 días? <input type="radio"/> 1. Si <input type="radio"/> 2. No	5.1.1 Municipio / departamento al que se desplazó	<small>Código</small>
5.2. ¿Algún familiar o conviviente ha tenido sintomatología de dengue en los últimos 15 días?	<input type="radio"/> 1. Si <input type="radio"/> 2. No	<input type="radio"/> 3. Desconocido
5.3 Nombre del establecimiento donde estudia o trabaja:		

6. DATOS PARA CLASIFICACIÓN DEL DENGUE

Marque con X los que se presenten		
Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave
<input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Dolor retroocular <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Erupción o rash	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Vómito <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Somnolencia o irritabilidad <input type="checkbox"/> Hipotensión <input type="checkbox"/> Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> Hemorragias importantes en mucosas <input type="checkbox"/> Hipotermia <input type="checkbox"/> Aumento hematocrito <input type="checkbox"/> Caída de plaquetas (<100.000) <input type="checkbox"/> Acumulación de líquidos
		<input type="checkbox"/> Extravasación severa de plasma <input type="checkbox"/> Hemorragia con compromiso hemodinámico <input type="checkbox"/> Shock por dengue <input type="checkbox"/> Daño grave de órganos

7. CLASIFICACIÓN FINAL Y ATENCION DEL CASO

7.1 Clasificación final:	<input type="radio"/> 0. No aplica	<input type="radio"/> 1. Dengue sin signos de alarma	<input type="radio"/> 2. Dengue con signos de alarma	<input type="radio"/> 3. Dengue grave
7.2 Conducta	<input type="radio"/> 0. No aplica	<input type="radio"/> 1. Ambulatoria	<input type="radio"/> 2. Hospitalización piso	<input type="radio"/> 3. Unidad de cuidados intensivos
		<input type="radio"/> 4. Observación	<input type="radio"/> 5. Remisión para hospitalización	

8. EN CASO DE MORTALIDAD POR DENGUE

8.1 Muestras	<input type="checkbox"/> Tejido	<input type="checkbox"/> Bazo	<input type="checkbox"/> Cerebro	<input type="checkbox"/> Médula
Marque con una X las muestras tomadas	<input type="checkbox"/> Hígado	<input type="checkbox"/> Pulmón	<input type="checkbox"/> Miocardio	<input type="checkbox"/> Riñon

9. DATOS DE LABORATORIO

La información relacionada con laboratorios debe ingresarse a través del modulo de laboratorios del aplicativo siviqila

9.1 Fecha toma de examen (dd/mm/aaaa)	9.2 Fecha de recepción(dd/mm/aaaa)	9.3 Muestra	9.4 Prueba	9.5 Agente
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9.6 Resultado	9.7 Fecha de resultado (dd/mm/aaaa)	9.8 Valor		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

Marque así	Muestra	4. Tejido 13 Suero
	Prueba	4. PCR E0 Elisa NS1 2. IgM 3. IgG 5. Aislamiento viral
	Agente	3. Dengue
	Resultado	1- Positivo 2- Negativo 3- No procesado 4- Inadecuado 6. Valor registrado

Correos: siviqila@ins.gov.co / ins.siviqila@gmail.com

Anexo 2A: Ficha de Notificação Dengue- Versão NET (2010-2013).

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº	
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual		3	
	2	Agravado/doença DENGUE		3	
	4	5	Município de Notificação	3	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7	
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9	
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado	12
	14	Escolaridade			13
	15	Número do Cartão SUS		16	
	17	18	Município de Residência	19	
Dados de Residência	20	Bairro		21	
	22	Número		23	
	25	Geo campo 2		26	
	28	(DDD) Telefone		29	
	31	Data da Investigação		32	
	33	Data da Coleta		34	
	37	Data da Coleta		38	
Dados laboratoriais	33	Data da Coleta		34	
	37	Data da Coleta		38	
	40	Resultado		41	
	42	Classificação Final		43	
Conclusão	44	O caso é autóctone do município de residência?		45	
	47	Município		48	
	50	Doença Relacionada ao Trabalho		51	
52	Data do Óbito		53		

Dados clínicos (dengue com complicações, FHD e SCD)

A FHD em geral desenvolve-se entre o 3º e o 5º dia de doença, quando há o recrudescimento da febre. A presença de dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, hipotermia com sudorese, letargia/agitação, cianose, arritmias, hipotensão arterial/postural, vômitos persistentes, manifestações neurológicas são indicadores de que o paciente pode evoluir para FHD ou para um quadro mais grave de dengue.

54 Manifestações Hemorrágicas? **55** Se sim, quais? 1- Sim 2- Não 9- Ignorado
 Epistaxe Gengivorragia Metrorragia Petéquias
 Hematúria Sangramento Gastrointestinal Prova do Laço Positiva
 1- Sim 2- Não 9- Ignorado

56 Houve extravasamento plasmático? **57** Se sim, Evidenciado por:
 1- Sim 2- Não 9- Ignorado 1-Hemoconcentração 2-Derrames cavitários 3-Hipoproteïnemia

58 Plaquetas (menor) mm³ **59** No Caso de FHD/SCD Especificar
 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV

60 No Caso de Dengue com complicações, que tipo de complicações?
 1-Alterações neurológicas 2-Disfunção cardiorrespiratória 3-Insuficiência hepática 4-Plaquetas <50.000 mm³
 5-Hemorragia digestiva 6-Derrames cavitários 7-Leucometria < 1000 8-Não se enquadra nos critérios de FHD

61 Ocorreu Hospitalização? **62** Data da Internação **63** UF **64** Município do Hospital Código (IBGE)
 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

65 Nome do Hospital Código **66** (DDD) Telefone

Informações complementares e observações

Observações Adicionais

Investigador Município/Unidade de Saúde Cód. da Unid. de Saúde

Nome Função Assinatura

Dengue

Anexo 2B: Ficha de Notificação Chikungunya/Dengue- Versão NET (2014-2016).

SINAN

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA Nº

Caso suspeito de dengue: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae. aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual				
	2	Agravado/enferma 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA		<input type="checkbox"/>	Código (CID 10) A 90 A 92			
	3	Data da Notificação		Código (IBGE)				
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)			
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas		
	8	Nome do Paciente			9		Data de Nascimento	
	10	(ou) Idade	1- Hora 2- Dia 3- Mês 4- Ano	11	Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12	Gestante	
	13	Raça/Cor		1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 9- Ignorado				
Dados de Residência	14	Escolaridade						
	15	Número do Cartão SUS		16			Nome da mãe	
	17	UF	18		Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito
	20	Bairro		21		Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)	24		Geo campo 1
	25	Geo campo 2		26		Ponto de Referência	27	
28	(DDD) Telefone		29		Zona	30		Pais (se residente fora do Brasil)
					1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado			

Dados clínicos e laboratoriais			
Inv.	[31] Data da Investigação		[32] Ocupação
	[33] Sinais clínicos 1-Sim 2-Não		
Dados clínicos	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor nas costas <input type="checkbox"/> Artrite <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Prova do laço positiva <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Conjuntivite <input type="checkbox"/> Artralgia intensa <input type="checkbox"/> Leucopenia <input type="checkbox"/> Dor retroorbital		
	[34] Doenças pré-existentes 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
Dados laboratoriais	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hepatopatias <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Doenças auto-imunes <input type="checkbox"/> Doenças hematológicas <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Doença ácido-péptica		
	Sorologia (IgM) Chikungunya		[38] Resultado
	[35] Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)	[36] Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)	[37] Exame PRNT Data da Coleta
	[39] Sorologia (IgM) Dengue Data da Coleta		[40] Resultado
	[41] Exame NS1 Data da Coleta		[42] Resultado
	[43] Isolamento Data da Coleta	[44] Resultado	[45] RT-PCR Data da Coleta
[47] Sorotipo	[48] Histopatologia	[49] Imunohistoquímica	
Chikungunya/Dengue			
Sinan Online			
SVS 14/03/2016			

Hospitalização	[50] Ocorreu Hospitalização?		[51] Data da Internação	[52] UF	[53] Município do Hospital	Código (IBGE)
	1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
Conclusão	[54] Nome do Hospital		Código	[55] (DDD) Telefone		
	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)					
	[56] O caso é autóctone do município de residência?		[57] UF	[58] País		
	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado					
	[59] Município	Código (IBGE)	[60] Distrito	[61] Bairro		
	[62] Classificação	[63] Critério de Confirmação/Descarte	[64] Apresentação clínica			
5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya	1- Laboratório 2- Clínico-Epidemiológico 3- Em Investigação	1- Aguda 2- Crônica				
[65] Evolução do Caso	[66] Data do Óbito	[67] Data do Encerramento				
1-Cura 2- Óbito pelo agravado 3- Óbito por outras causas 4- Óbito em Investigação 9- Ignorado						
Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave						
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	[68] Dengue com sinais de alarme		Vômitos persistentes		Aumento progressivo do hematócrito	
	1-Sim 2-Não 9-Ignorado		Dor abdominal intensa e contínua		Hepatomegalia >= 2cm	
	<input type="checkbox"/> Hipotensão postural e/ou lipotímia <input type="checkbox"/> Queda abrupta de plaquetas		Letargia ou irritabilidade		Acúmulo de líquidos	
	<input type="checkbox"/> Sangramento de mucosa/outras hemorragias				[69] Data de início dos sinais de alarme:	
[70] Dengue grave 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		Sangramento grave:				
Extravasamento grave de plasma:		<input type="checkbox"/> Hematêmese <input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa <input type="checkbox"/> Melena <input type="checkbox"/> Sangramento do SNC				
<input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável <input type="checkbox"/> Taquicardia <input type="checkbox"/> PA convergente <= 20 mmHg <input type="checkbox"/> Extremidades frias		Comprometimento grave de órgãos:				
<input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar <input type="checkbox"/> Hipotensão arterial em fase tardia <input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória		<input type="checkbox"/> AST/ALT > 1.000 <input type="checkbox"/> Miocardite <input type="checkbox"/> Alteração da consciência <input type="checkbox"/> Outros órgãos, especificar:				
[71] Data de início dos sinais de gravidade:						

Informações complementares e observações

Observações Adicionais

Investigador	Município/Unidade de Saúde	Cód. da Unid. de Saúde
	Nome	Assinatura
	Função	

Chikungunya/Dengue

Sinan Online

SVS 14/03/2016

Anexo 3A: Ficha de Notificação Chikungunya. versão FOR-R02.0000-068 V:00
AÑO: 2016.



SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA
Subsistema de información SIVIGILA
Ficha de notificación



Chikungunya. Código INS 217

La ficha de notificación es para fines de vigilancia en salud pública y todas las entidades que participen en el proceso deben garantizar la confidencialidad de la información LEY 1273/09 y 1266/09

RELACIÓN CON DATOS BÁSICOS			FOR-R02.0000-068 V:00 AÑO 2016
A. Nombres y apellidos del paciente	B. Tipo de ID*	C. Número de identificación	
*RC : REGISTRO CIVIL TI : TARJETA IDENTIDAD CC : CÉDULA CIUDADANÍA CE : CÉDULA EXTRANJERÍA PA : PASAPORTE MS : MENOR SIN ID AS : ADULTO SIN ID			
5. DATOS COMPLEMENTARIOS			
5.1 Comorbilidades (marque con una X las que se presenten)	<input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Hepatitis crónica <input type="checkbox"/> Anemia falciforme <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Lupus <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Artritis <input type="checkbox"/> Artrosis	<input type="checkbox"/> Falla renal <input type="checkbox"/> Drogadicción <input type="checkbox"/> Alcoholismo <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Cáncer <input type="checkbox"/> EPOC	
6. EN CASO DE MORTALIDAD POR CHIKUNGUNYA			
6.1. Muestras (marque con una X las muestras tomadas)	<input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> Hígado	<input type="checkbox"/> Bazo <input type="checkbox"/> Pulmón	<input type="checkbox"/> Cerebro <input type="checkbox"/> Miocardio <input type="checkbox"/> Médula <input type="checkbox"/> Riñón

INSTRUCTIVO DILIGENCIAMIENTO FICHAS DE NOTIFICACIÓN DATOS COMPLEMENTARIOS Chikungunya Código INS 217			
VARIABLE	CATEGORÍAS Y DEFINICIÓN	CRITERIOS SISTEMATIZACIÓN	OBLIG
1. RELACIÓN CON DATOS BÁSICOS			
A. Nombres y apellidos del paciente B. Tipo de ID C. Número de identificación	Es necesario diligenciar estos datos en la ficha de datos complementarios, los cuales deben coincidir con la información registrada en la ficha de datos básicos.	El sistema reconoce automáticamente la información registrada en la vista de datos básicos. Sin embargo se recomienda diligenciar esta información en la ficha con el fin de confirmar la identificación del caso.	SI
5. DATOS COMPLEMENTARIOS			
5.1 Comorbilidades	Variable con múltiples opciones de respuesta. Marque con una X la opción según corresponda. Para su diligenciamiento tenga en cuenta que se relaciona con la presencia en el caso, de otras enfermedades al contraer el evento de interés en salud pública. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	SI
6. EN CASO DE MORTALIDAD POR CHIKUNGUNYA: Marque con una X las muestras tomadas. Variable de múltiples opciones de respuesta.			NO

Anexo 3B: Ficha de Notificación Chikungunya.



SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA
Subsistema de información SIVIGILA
Ficha de notificación



Datos colectivos
Morbilidad por EDA código INS: 998 - Varicela código INS: 830
Evento sin establecer código INS: 900 - Chikunguña código INS: 910

La ficha de notificación es para fines de vigilancia en salud pública y todas las entidades que participen en el proceso deben garantizar la confidencialidad de la información LEY 1273/09 y 1266/09

1. INFORMACIÓN GENERAL													FOR-R02.0000-002 V:05 AÑO 2016										
1.1 Evento						Código		1.2 Fecha de Notificación (dd/mm/aaaa)															
1.3 Semana epidemiológica			1.4 Año																				
1.5 Departamento/ Municipio que notifica						Departamento		Municipio															
1.6 Razón social de la UPGD que notifica																							
1.7 Código de la UPGD																							
Departamento		Municipio		Código				Sub índice															
2. CARACTERIZACIÓN																							
2.1 Grupo de edad																							
< 1 año	De 1 a 4 años	De 5 a 9 años	De 10 a 14 años	De 15 a 19 años	De 20 a 24 años	De 25 a 29 años	De 30 a 34 años	De 35 a 39 años	De 40 a 44 años	De 45 a 49 años	De 50 a 54 años	De 55 a 59 años	De 60 a 64 años	De 65 a 69 años	De 70 a 74 años	De 75 a 79 años	De 80 y mas años	Total					
2.2 Clasificación																							
Sospechosos		Probables		Laboratorio*		Clínica		Nexo epidemiológico		TOTAL		2.3 Sexo			2.4 Condición final								
												Hombres		Mujeres		Total		Vivos		Muertos		Total	
2.5 Hospitalizados				Ambulatorios				2.6 Municipio de procedencia															
								Departamento		Municipio													
2.7 Barrio/ sector de ocurrencia de los casos																							

Correos: sivigila@ins.gov.co / ins.sivigila@gmail.com

Anexo 4: Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ARBOVIROSES EM COLÔMBIA E MINAS GERAIS, BRASIL: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE EPIDEMIAS DE DENGUE E CHIKUNGUNYA. 2011-2016.

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67501317.7.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.093.010

Apresentação do Projeto:

Título: ARBOVIROSES EM COLÔMBIA E MINAS GERAIS, BRASIL: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE EPIDEMIAS DE DENGUE E CHIKUNGUNYA. 2011-2016.

As doenças de transmissão vetorial dengue e chikungunya têm sido alvo de preocupação para os órgãos de saúde pública na Colômbia e no Brasil.

Os dois países têm apresentado nos últimos anos aumento de notificação de casos de dengue grave com circulação dos quatro sorotipos de

dengue. No ano de 2014 com o introdução da chikungunya, houve aumento da letalidade por dengue, atingindo 9,7% em Minas Gerais e 6,3% na

Colômbia (PAHO, 2016). É importante entender e intervir de forma assertiva nas diferentes etapas clínicas para minimizar a letalidade por esta

causa. No entanto, pela ocorrência de surtos e epidemias, que desde a perspectiva da morbidade e incapacidade, representam doenças de alto

custo com impacto socioeconômico nos sistemas de saúde. Foi estimado um custo econômico médio anual global de 2.100 bilhões entre os anos de

2000 e 2007, cerca de 60% deste valor corresponde a custos indiretos de perda de produtividade

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 5: Acordo de transferência entre a Universidade Federal de Minas Gerais e o Instituto Nacional de Saúde, Colômbia.



ACORDO DE TRANSFERÊNCIA DE INFORMAÇÃO ASSINADO ENTRE A UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS E O INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE.

Na cidade de Bogotá D.C, **MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ**, identificada com a cédula de cidadania N° 66.82.687, em seu caráter de Diretora Geral, nomeada pelo Governo Nacional, por meio do Decreto N° 704 do 27 de abril de 2016 e ata de posseção do dia 2 de maio do mesmo ano, que atua em nome e representação do **INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE- INS**, Instituto Científico e Técnico criado pelo Decreto 470 de 1968, com mudança de natureza jurídica através do decreto 4109 de 2011 e reestruturado pelo Decreto 2774 de 2012, por um lado, e pelo outro, o Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Doutor **TARCIZO AFONSO NUNES**, identificado como ele aparece na parte inferior de sua assinatura, doravante denominado como **PARTE RECEPTORA**, acordam celebrar o presente Acordo de Transferência de Informação, nas seguintes condições:

CONSIDERAÇÕES

PRIMEIRO: O Instituto Nacional de Saúde-INS- é uma entidade de natureza científica e técnica com personalidade jurídica, autonomia administrativa e patrimônio próprio criado pelo Decreto 470 de 1968, com mudança de natureza através do Decreto 4109 do 2011 e reestruturado por meio dos Decretos 2774 e 2775 do 28 de dezembro de 2012, ligado ao Ministério da Saúde e da Proteção Social, pertencente ao Sistema Geral de Segurança Social em Saúde e ao Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação.

SEGUNDO: De acordo ao Decreto 4109 de 2011, o Instituto Nacional de Saúde - INS, tem como objetivo: (i) o desenvolvimento e a gestão do conhecimento científico em saúde e biomedicina para contribuir e melhorar as condições de saúde das pessoas; (ii) realizar investigação científica básica e aplicada em saúde e biomedicina; (iii) a promoção da investigação científica, a inovação e a formulação de estudos de acordo com as prioridades em saúde pública de conhecimento do Instituto; (iv) a vigilância e preservação da segurança sanitária nos temas de sua competência, assim como a produção de insumos biológicos; e (v) atuar como laboratório nacional de referência e coordenador das redes especiais, no marco do Sistema Geral de Seguridad Social em Saúde e do Sistema da Ciência, Tecnologia e Inovação.

ACUERDO DE TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN SUSCRITO ENTRE LA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS Y EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD.

En la ciudad de Bogotá D.C, **MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ**, identificada con la cédula de ciudadanía No. 66.826.687, en su carácter de Directora General, nombrada por el Gobierno Nacional mediante Decreto No.704 del 27 de abril de 2016 y acta de posesión del 02 de mayo del mismo año, quien actúa en nombre y representación del **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD-INS**, Instituto Científico Técnico creado por el Decreto 470 de 1968, con cambio de naturaleza jurídica a través del decreto 4109 de 2011 y reestructurado mediante el Decreto 2774 de 2012, por una parte, y por la otra el Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Minas Gerais, doctor **TARCIZO AFONSO NUNES**, identificado tal y como aparece al pie de su firma, quien en adelante se denominará la **PARTE RECEPTORA**, acuerdan celebrar el presente Acuerdo de Transferencia de Información, en los siguientes términos:

CONSIDERACIONES

PRIMERO: El Instituto Nacional de Salud-INS- es una Entidad de naturaleza científica y técnica, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio propio creada por el Decreto 470 de 1968, con cambio de naturaleza mediante el Decreto 4109 de 2011 y reestructurado a través de los Decretos 2774 y 2775 del 28 de diciembre de 2012, adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, perteneciente al Sistema General de Seguridad Social en Salud y al Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e innovación.

SEGUNDO: De acuerdo al Decreto 4109 de 2011, el Instituto Nacional de Salud-INS, tiene como objeto: (i) el desarrollo y la gestión del conocimiento científico en salud y biomedicina para contribuir a mejorar las condiciones de salud de las personas; (ii) realizar investigación científica básica y aplicada en salud y biomedicina; (iii) la promoción de la investigación científica, la innovación y la formulación de estudios de acuerdo con las prioridades de salud pública de conocimiento del Instituto; (iv) la vigilancia y seguridad sanitaria en los temas de su competencia; la producción de insumos biológicos; y (v) actuar como laboratorio nacional de referencia y coordinador de las redes especiales, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación.



TERCEIRO: O Instituto Nacional de Saúde, em 22 de dezembro de 2014, por meio da Resolução No 1607 de 2014, adotou, no Interior da Organização, o Regulamento de Propriedade Intelectual do Instituto Nacional de Saúde, a política para a proteção dos dados pessoais estabelecida na Lei estatutária 1581 de 2012 e suas outras disposições.

QUARTO: Através do ofício com data de 11 de julho de 2016 com protocolo N° 000148, os doutores MARIÂNGELA CARNEIRO e EDUARDO ANTÔNIO FERRAZ COELHO, apresentam a doutoranda FARLEY LILIANA ROMERO VEGA, que participa do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), para solicitar acesso às bases de dados anônimas dos eventos de Dengue, Dengue grave, Morte pela Dengue, desde o ano de 2010 até 2016 (evento 210-220-580) e Chikungunya (evento 217) desde o ano de 2013 até 2016, coletados por meio dos formulários de notificação epidemiológica nacional através da ferramenta do SIVIGILA.

QUINTO: Com o memorando do dia 18 de julho de 2016, o Subdiretor de Vigilância e Controle em Saúde Pública do INS, refere-se no comunicado indicado que a informação se encontra disponível para ser fornecida em apreciação do Comitê.

SEXTO: Devido à natureza das informações solicitadas é necessária a subscrição do presente acordo com o propósito de salvaguardar os direitos das pessoas e do INS. Como consequência, a informação entregue será tratada confidencialmente, além de estabelecer que por meio do presente documento estarão determinados os aspectos referentes aos direitos da propriedade intelectual, direitos do autor e relacionados, que podem surgir, antes, durante e na etapa posterior à entrega da mesma.

Que para o anterior as partes acordam com o seguinte:

CLAUSULAS

PRIMEIRA. OBJETO. O objeto do presente acordo é fixar os termos e condições em que a **PARTE RECEPTORA** tratará as informações a que tenha acesso, sobre o pedido apresentado ao Instituto Nacional de Saúde, que irá entregar o banco de dados, anônimos dos eventos de dengue, de dengue grave, das mortes de dengue desde o ano 2010 até 2016 (evento 210-220-580) e Chikungunya (evento 217) desde o ano 2013 até 2016.

TERCERO: El Instituto Nacional de Salud el 22 de diciembre de 2014 mediante la Resolución No. 1607 de 2014 adoptó al Interior de la Organización, el Reglamento de Propiedad Intelectual del Instituto Nacional de Salud, la política para la protección de datos personales establecida en la Ley estatutaria 1581 de 2012, y se dictaron otras disposiciones.

CUARTO: Mediante oficio fechado del 11 de julio de 2016 con radicado No.000148, los doctores MARIANGELA CARNEIRO y EDUARDO ANTONIO FERRAZ COELHO, presentan a doctoranda LILIANA ROMERO VEGA quien se encuentra en el programa de pos- graduación en ciencias de la salud: Infectología y Medicina Tropical de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), para solicitar acceso a las bases de datos anonimizadas de los eventos de Dengue, Dengue grave, muerte por dengue desde el año 2010 hasta el 2016 (evento 210-220-580) y Chikungunya (evento 217) desde el año 2013 hasta 2016, colectados por medio de las fichas de notificación epidemiológica nacional a través de la herramienta del SIVIGILA.(traducción realizada por Liliana Romero Vega).

QUINTO. Que con memorando del 18 de julio de 2016, el Subdirector de Vigilancia y Control en Salud Pública del INS, remite dicho comunicado señalando que la información se encuentra disponible para ser suministrada al concepto del Comité.

SEXTO: Debido a la naturaleza de la información solicitada, se hace necesaria la suscripción del presente acuerdo con el propósito de salvaguardar los derechos de las personas y del INS. En consecuencia, la información entregada será tratada confidencialmente, adicional a que por medio del presente se determinaran los aspectos referentes a los derechos de Propiedad Intelectual, derechos de autor y conexos, que puedan surgir, antes, durante y en la etapa posterior a la entrega de la misma.

Que para lo anterior las partes acuerdan las siguientes,

CLÁUSULAS

PRIMERA. OBJETO. El objeto del presente acuerdo es fijar los términos y condiciones bajo los cuales la **PARTE RECEPTORA** tratará la información a la que tenga acceso, en virtud de la solicitud elevada al Instituto Nacional de Salud, quien entregará la base de datos, anonimizadas de los eventos de Dengue, Dengue grave, muerte por dengue desde el año 2010 hasta el 2016 (evento 210-220-580) y Chikungunya (evento 217) desde 2013 hasta 2016.



PARÁGRAFO PRIMEIRO: O INS não é, nem será responsável por falhas nos processos de identificação, na interpretação dos dados ou qualquer outra atividade que A PARTE RECEPTORA vai executar, e que possa causar danos ou prejuízos a terceiros, já que esta instituição só entregará a informação com o propósito de apoiar a pesquisa proposta e a geração de conhecimento.

SEGUNDO. ALCANCE. A informação entregue pelo Instituto Nacional de Saúde pode ser usada unicamente para a realização de pesquisa com o nome "CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE SURTOS DE ARBOVIROSES NA COLÔMBIA E EM MINAS GERAIS 2010-2016"

TERCEIRO. CONFIDENCIALIDADE. As partes acordam que qualquer informação ou material trocado, fornecido ou criado entre eles, será mantido em sigilo. Igualmente será assegurada a confidencialidade das informações fornecidas pelas partes, incluindo informações sujeitas a direitos de autor, propriedade industrial, patentes, técnicas, modelos, invenções, know-how, processos, algoritmos, programas executáveis, pesquisa, detalhes do projeto, informações financeiras, listas de clientes, investidores, empregados, relações de negócios contratuais, previsões de negócios, planos de marketing e qualquer informação divulgada a terceiros. A PARTE RECEPTORA só poderá divulgar informações confidenciais para aqueles que dela necessitam e estejam autorizados previamente pela parte para a qual a informação é confidencial. Também são consideradas informações confidenciais:

- a) Aquela que como conjunto ou pela configuração ou estruturação exata de seus componentes não seja geralmente conhecida entre os especialistas nos campos correspondentes.
- b) A que não seja de fácil acesso,
- e c) Aquela informação que não esteja sujeita a medidas de proteção razoável, de acordo com as circunstâncias do caso, com a finalidade de manter seu caráter confidencial. Adicionalmente os seguintes aspectos serão levados em conta:

- a) A PARTE RECEPTORA poderá fazer uso da informação dada pelo INS única e exclusivamente para o desenvolvimento do objeto do presente acordo de Transferência da Informação de acordo com a cláusula primeira e a investigação apresentada à entidade.

PARAGRAFO PRIMERO: El INS no es, ni será responsable de fallas en los procedimientos de identificación, en la interpretación de los datos o cualquier otra actividad que LA PARTE RECEPTORA realice, y que pueda ocasionar daños o perjuicios a terceros, pues esta Institución únicamente hará entrega de la misma con el propósito de apoyar la investigación planteada y la generación del conocimiento.

SEGUNDO. ALCANCE: La Información entregada por el Instituto Nacional de Salud únicamente podrá ser utilizada para la realización de la investigación denominada "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE BROTES DE ARBOVIROSIS EN COLOMBIA Y MINAS GERAIS 2010-2016"

TERCERO. CONFIDENCIALIDAD. Las partes acuerdan que cualquier información o material intercambiado, facilitado o creado entre ellas, será mantenido en estricta confidencialidad. Igualmente se guardará confidencialidad de la información entregada entre las partes, incluyendo información objeto de derechos de autor, propiedad industrial, patentes, técnicas, modelos, invenciones, know-how, procesos, algoritmos, programas, ejecutables, investigaciones, detalles de diseño, información financiera, lista de clientes, inversionistas, empleados, relaciones de negocios y contractuales, pronósticos de negocios, planes de mercadeo y cualquier información revelada sobre terceras personas. LA PARTE RECEPTORA sólo podrá revelar información confidencial a quienes la necesiten y estén autorizados previamente por la parte de cuya información confidencial se trata. Se considera también información confidencial:

- a) Aquella que como conjunto o por la configuración o estructura exacta de sus componentes, no sea generalmente conocida entre los expertos en los campos correspondientes.
- b) La que no sea de fácil acceso,
- y c) Aquella información que no esté sujeta a medidas de protección razonables, de acuerdo con las circunstancias del caso, a fin de mantener su carácter confidencial. Adicionalmente se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- a) LA PARTE RECEPTORA podrá utilizar la información dada por el INS única y exclusivamente para el desarrollo del objeto del presente acuerdo de Transferencia de Información acorde con la cláusula primera y la investigación presentada ante la Entidad.



b) **A PARTE RECEPTORA**, em nenhum momento poderá utilizar a informação fornecida em detrimento dos direitos das pessoas ou da comunidade.

QUARTA. CONCESSÃO. A informação transferida não poderá ser utilizada com fins comerciais, ou outros fins diferentes aos previstos no presente acordo, no marco da cláusula primeira e segunda. Além disso, a informação transferida não pode ser entregue ou cedida para outras instituições sem autorização prévia do INS.

QUINTA. DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. No caso de surgirem direitos de propriedade intelectual, industrial, de autor ou conexo, em desenvolvimento e execução do presente acordo e frente à informação transferida, será implementada a Resolução 1607 do dia 22 de dezembro de 2014, emitida pelo Instituto Nacional de Saúde ou a decisão que pode modificar, substituir ou adicionar, estando publicada no site do Instituto Nacional de Saúde.

SEXTA. PUBLICIDADE. As publicações e apresentações feitas a partir dos resultados, como produto da investigação por parte dos autores, devem realizar inquéritos e créditos ao INS de acordo com o direito de citação. A parte receptora adquire o compromisso com o INS, de realizar a entrega da cópia do informe e do projeto fruto do uso da informação ou material entregue ou a realizar a apresentação do projeto ou informe nas instalações do INS se solicitada.

SÉTIMO. MODIFICAÇÃO OU TÉRMINO. O INS poderá modificar ou encerrar o presente acordo de forma unilateral e sem aviso prévio a qualquer momento e, especialmente, no caso em que houver evidência de risco para os interesses da entidade ou de terceiros.

OITAVA. VALIDADE E PERFEIÇÃO. O presente acordo requer para sua validade e validação a assinatura das partes.

b) **LA PARTE RECEPTORA**, en ningún momento podrá utilizar la información entregada en detrimento de los derechos de las personas o de la comunidad.

CUARTA. CESION. La información transferida no podrá ser usada con fines comerciales, ni con otros fines diferentes a los determinados en el presente acuerdo, en el marco de la cláusula primera y segunda. Adicionalmente, la información transferida no puede ser entregada o cedida a otras instituciones sin previa autorización del INS.

QUINTA. DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL. Si llegaren a surgir derechos de propiedad intelectual, industrial, de autor o conexos, en desarrollo y ejecución del presente acuerdo y frente a la información transferida, se dará aplicación a la Resolución 1607 del 22 de diciembre de 2014 emitida por el Instituto Nacional de Salud o la estipulación que la modifique, sustituya o adicione, publicada en la página Web del Instituto Nacional de Salud.

SEXTA. PUBLICIDAD. Las publicaciones y presentaciones que se hagan de los resultados producto de la investigación por parte de los autores, deberán efectuar los reconocimientos y créditos al INS de acuerdo al derecho de cita que le asiste. La parte receptora se obligará para con el INS, a entregar una copia del informe o proyecto fruto del uso de la información o material entregado, así como a realizar presentación del proyecto o informe en las instalaciones del INS, de llegar a ser solicitado.

SEPTIMA. MODIFICACIÓN O TERMINACIÓN. El INS podrá modificar o dar por terminado el presente acuerdo de manera unilateral y sin previo aviso en cualquier momento y en especial, en el evento que evidencie un riesgo para los intereses de la Entidad o de terceros.

OCTAVA. VALIDEZ Y PERFECCIONAMIENTO. El presente Acuerdo requiere para su validez y perfeccionamiento la firma de las partes.



Para o registro, e em aceitação, este acordo é assinado em uma (1) cópia versão espanhol e uma (1) versão português, pelas partes que intervieram na cidade de Bogotá _____

No registro assinado pelas **PARTES**,

Para constancia, y en señal de aceptación, se firma el presente acuerdo en un (1) ejemplar versión español y un (1) ejemplar versión portugués, por las partes que en él han intervenido, en la ciudad de Bogotá los _____

En constancia firman **LAS PARTES**,

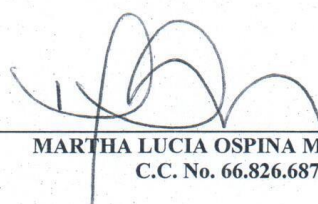
15 DIC 2016

**A PARTE RECEPTORA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS**



TARCIZO AFONSO NUNES
R.G. 10.438.259

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ
C.C. No. 66.826.687

Revisão: Luis Ernesto Flórez Simanca, Secretario Técnico C.P.I.
Adequação Jurídica: Anderson Alberto López Pinilla, Advogado.
Elaboração: Leidy Johana Daza Puerto, Secretaria.

Revisó: Luis Ernesto Flórez Simanca, Secretario Técnico C.P.I.
Adecuación Jurídica: Anderson Alberto López Pinilla, Abogado.
Elaboró: Leidy Johana Daza Puerto, Secretaria.