



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA NA
AMAZÔNIA

TAIANA ANDRADE FREITAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DA DINÂMICA
ESPAÇO-TEMPORAL DE DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO ESTADO
DO PARÁ**

BELÉM

2024

TAIANA ANDRADE FREITAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DA DINÂMICA
ESPAÇO-TEMPORAL DE DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO ESTADO
DO PARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma.

BELÉM

2024

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UEPA / SIBIUEPA

Freitas, Taiana Andrade

Perfil epidemiológico e análise da dinâmica espaço-temporal de dengue, zika e chikungunya no Estado do Pará / Taiana Andrade Freitas.
– Belém: UEPA, 2024.

65f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-graduação Biologia Parasitária na Amazônia, Belém, 2024.

1. Dengue. 2. Zika. 3. Chikungunya. 4. Epidemiologia I.
Universidade do Estado do Pará. II. Título.

CDD 22.ed. 616.925

Elaborada por Josicléia Garcia Vieira - CRB-2 /562

TAIANA ANDRADE FREITAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DA DINÂMICA
ESPAÇO-TEMPORAL DE DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO ESTADO
DO PARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sandro Patroca da Silva (Membro Titular)

Instituto Evandro Chagas

Prof. Dr. Carlos Alberto Marques de Carvalho (Membro Titular)

Universidade do Estado do Pará

Prof. Dra. Juliana Stephanie Galaschi Teixeira (Membro Titular)

Instituto Tecnológico Vale

Prof. Dr. Samir Mansour Moraes Casseb (Membro Titular)

Universidade Federal do Pará – UFPA

Prof. Dr. Arnaldo Jorge Martins Filho (Suplente)

Universidade do Estado do Pará

“Cada um de nós é, sob uma perspectiva cósmica, precioso”

Carl Sagan

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Juarez Quaresma, pela oportunidade que me foi dada, pela orientação e conhecimento compartilhado para conduzir e esclarecer dúvidas durante a construção da tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA), pelo apoio financeiro.

À Sylvania Coelho, secretária do PPGBPA, por ter sido como um anjo da guarda, sempre disponível, prestativa e gentil.

Aos membros da banca, por compartilharem seus conhecimentos e tempo para contribuir para o melhoramento desta pesquisa.

Às amigas que a vida acadêmica me deu, em especial Karla Mello e Marcela Dergan, que tornaram o processo mais leve e divertido.

À minha querida reumatologista Natasha Valente, sem a qual, sem dúvida alguma, eu não teria chegado até aqui.

Por fim e não menos importante, agradeço aos meus pais, irmã e noivo pelo apoio, paciência e amor.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Banco de Dados Geográfico (BDGeo)

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos (CPTEC)

Centro Regional de Saúde (CRS)

Centros Regionais de Saúde (CRS)

Chikungunya vírus (CHIKV)

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV)

Dengue vírus (DENV)

Febre da Dengue (FD)

Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)

Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA)

Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)

Índice de Moran Local (LISA)

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE)

Linhagem do Oceano Índico (IOL)

Oeste Africano e Leste-Centro-Sul Africano (ECSA)

Organização Mundial da Saúde (OMS)

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)

Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA)

Síndrome de Choque da Dengue (SCD)

Síndrome de Guillain-Barré (GBS)

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Sistemas de Informação Geográfica (SIG)

Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Zika vírus (ZIKV)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Esquema da estrutura do DENV
- Figura 2 - Estrutura morfológica do ZIKV
- Figura 3 - Estrutura do CHIKV
- Figura 4: Mapa dos Centros Regionais de Saúde estado do Pará
- Figura 5 - Incidência acumulada por ano de estudo
- Figura 6 - Distribuição sazonal dos casos de Dengue, Zika e Chikungunya e precipitação pluviométrica, no Estado do Pará.
- Figura 7 - Dengue, zika e chikungunya, por trimestre de início dos sintomas, estado do Pará
- Figura 8 - Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022) por CRS.
- Figura 9 - Identificação local de *cluster* espacial de Dengue, Zika e Chikungunya, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2015 a 2022.
- Figura 10 - Distribuição espacial de Dengue, Zika e Chikungunya e IDHM nos municípios dos CRSs do Estado do Pará, 2015 a 2022.
- Figura 11 - Série espaço-temporal de Dengue, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2015 a 2022.
- Figura 12 - Série espaço-temporal de Zika, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2016 a 2022.
- Figura 13 - Série espaço-temporal de Chikungunya, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2017 a 2022.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Municípios que compõem os CRS do estado do Pará.

Tabela 2 - Perfil epidemiológico da Dengue, Zika e Chikungunya no Estado do Pará.

RESUMO

Ao longo dos anos, dengue, zika e chikungunya saíram da condição de doenças esporádicas e se tornaram um grande fardo para saúde pública, com grande impacto social e econômico. O objetivo deste trabalho foi analisar a distribuição espaço-temporal de dengue, zika e chikungunya e sua relação com variáveis epidemiológicas e socioeconômicas, no estado do Pará, Brasil. Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de desenho epidemiológico, que busca analisar a distribuição espaço-temporal de arboviroses e fatores associados ao contexto socioeconômico. Este trabalho utilizou a organização proposta pela SESP, que utiliza Centros Regionais de Saúde, como unidade de análise, onde, foram utilizados dados epidemiológicos e socioeconômicos, que foram posteriormente depurados, georeferenciados e agregados às bases cartográficas, para serem realizadas análises epidemiológicas e geoespidemiológica. As análises epidemiológicas demonstraram uma maior ocorrência de dengue e zika no primeiro trimestre de 2016, e chikungunya no primeiro trimestre de 2017, e que o aumento da incidência está relacionado com aumento dos índices pluviométricos. As categorias das variáveis que apresentaram o maior percentual de casos foi "sexo feminino" com 59,09%, "faixa etária de 20-39 anos" com 40,02%, "raça/cor parda" com 70,94% e escolaridade "ensino médio completo" com 16,12%. A análise geoespidemiológica mostrou uma distribuição não homogênea, com maiores concentrações de casos nos CRSs 1, 3, 6, 10, 11 e 12. Os resultados desse estudo auxiliaram na visualização da distribuição espaço-temporal de dengue, zika e chikungunya no estado do Pará e, na identificação de *clusters* e de perfis socioeconômicos mais impactados. Portanto, as análises contínuas destes indicadores, no espaço e no tempo, podem auxiliar na melhora do planejamento de medidas prevenção, controle e vigilância das arboviroses.

Palavras-chave: Dengue; Zika; Chikungunya; Epidemiologia; Análise Espacial.

ABSTRACT

Over the years, dengue, zika and chikungunya have gone from being sporadic diseases to a major public health burdens with a major social and economic impact. The objective of this study was to analyze the spatio-temporal distribution of dengue, zika and chikungunya and their relationship with epidemiological and socioeconomic variables in the state of Pará, Brazil. This research is a retrospective and descriptive study of epidemiological design that seeks to analyze the spatiotemporal distribution of arboviruses and factors associated with the socioeconomic context. This study used the organization proposed by SESPA, which uses Regional Health Centers (RHC) as the unit of analysis, where epidemiological and socioeconomic data were used, which were subsequently purified, georeferenced and aggregated to cartographic bases, to carry out epidemiological and geoepidemiological analyses. Epidemiological analyses demonstrated a higher occurrence of dengue and zika in the first quarter of 2016, and chikungunya in the first quarter of 2017, and that the increase in incidence is related to increased rainfall. The categories of variables that presented the highest percentage of cases were "female sex" with 59.09%, "age group 20–39 years" with 40.02%, "brown race/color" with 70.94%, and education "complete high school" with 16.12%. The geoepidemiological analysis showed a non-homogeneous distribution, with higher concentrations of cases in RHC 1, 3, 6, 10, 11 and 12. The results of this study helped to visualize the spatial-temporal distribution of dengue, zika and chikungunya in the state of Pará and to identify clusters and socioeconomic profiles most impacted. Therefore, continuous analysis of these indicators in space and time can help improve the planning of measures for the prevention, control and surveillance of arboviruses.

Keywords: Dengue; Zika; Chikungunya; Epidemiology; Spatial Analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 VÍRUS DENGUE	18
3.1.1 Sintomatologia	19
3.1.2 Epidemiologia	21
3.2 ZIKA	23
3.2.1 Sintomatologia e Complicações	24
3.2.2 Epidemiologia	25
3.3 CHIKUNGUNYA	28
3.3.1 Sintomatologia e Complicações	29
3.3.2 Epidemiologia	30
3.4 URBANIZAÇÃO NO PROCESSO DE DOENÇA	33
3.5 GEOPROCESSAMENTO NA ÁREA DA SAÚDE	34
4. OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO GERAL	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5. MATERIAL E MÉTODOS	39
5.1 CRITÉRIOS ÉTICOS	39
5.2 ÁREA DE ESTUDO	39
5.5 ANÁLISE DE GEODADOS	45
6. RESULTADOS	47
6.2 ANÁLISE ESPACIAL	54
7. DISCUSSÃO	60
7.1 EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA	60
7.2 ANÁLISE ESPACIAL	63
8. CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

1. INTRODUÇÃO

Dengue, Zika e Chikungunya são doenças virais transmitidas por mosquitos *Aedes sp.* A espécie *Aedes aegypti* é um dos maiores vetores de arboviroses no mundo, e fatores climáticos favoráveis, a urbanização desordenada, falhas das ações de controle de vetor e a incrível capacidade desse vetor em fazer uso de criadouros artificiais disponibilizados pelo homem tornam o combate à infestação dessa espécie um desafio difícil de ser superado. As arboviroses evoluíram de doenças esporádicas para um grande problema de saúde pública, com grande impacto social e econômico, devido ao aumento da distribuição geográfica, do número de casos e da gravidade do quadro clínico (CONSOLI; LOURENÇODE-OLIVEIRA, 1994; BRASIL, 2002; CÂMARA *et al.*, 2007; PIOVEZAN, 2016; GUZMAN; HARRIS, 2015).

As recentes epidemias de arbovírus transmitidos por mosquitos, incluindo o *Alphavirus chikungunya* (CHIKV) e o *Orthoflavivirus zikaense* (ZIKV), combinadas com a preexistência do *Orthoflavivirus denguei* (DENV) resultaram na co-circulação de três arbovírus substancialmente patogênicos que exibem sintomas agudos semelhantes. Nas Américas, o CHIKV, que é um *Alfavírus*, surgiu pela primeira vez no final de 2013 e infectou mais de um milhão de indivíduos desde então; a doença tem o agravante de poder apresentar um estágio crônico, impactando diretamente na qualidade de vida desses indivíduos. O ZIKV é um *Flavivírus*, que emergiu nas Américas em 2015. Estima-se que 80% das infecções por ZIKV são assintomáticas e os 20% restantes se assemelham clinicamente a infecções por CHIKV e DENV, incluindo sintomas de febre, erupção cutânea, dor de cabeça e artralgia. Complicações neurológicas, incluindo a síndrome de *Guillain-Barré*, também foram relatadas após a infecção pelo ZIKV. É importante ressaltar que a infecção pelo ZIKV durante a gravidez está associada a efeitos teratogênicos graves, incluindo microcefalia (RICO-MENDONZA *et al.*, 2019).

As infecções por DENV são causadas por quatro sorotipos intimamente relacionados denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Esses quatro vírus são chamados de sorotipos porque cada um deles tem diferentes interações com

os anticorpos no soro sanguíneo humano. Na década de 1970, tanto o DENV-1 quanto o DENV-2 foram encontrados na América Central e na África, e todos os quatro sorotipos estavam presentes no sudeste da Ásia. Em 2004, no entanto, a distribuição geográfica dos quatro sorotipos se espalhou amplamente. Agora, todos os quatro sorotipos do dengue circulam juntos em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo (CDC, 2010).

Os sistemas de informação geográfica (SIG) podem descrever, analisar e prever padrões, usando dados cartográficos. Os SIGs tem sido usado em muitas aplicações epidemiológicas, incluindo mapeamento de doenças, suavização de taxas, análise de grupos ou *hot points* e modelagem espacial. Na epidemiologia descritiva, mapas temáticos ou coloridos com SIG são úteis para identificar áreas de alto risco para epidemias, destacando as disparidades de saúde da população, examinando as necessidades de recursos e, em última análise, formulando hipóteses que levam à geração de modelos explicativos (KIRBY; DELMELLE; EBERTH, 2017).

2. JUSTIFICATIVA

A epidemiologia descritiva se concentra na tríade: indivíduo, espaço e tempo. Embora a pesquisa epidemiológica centrada no espaço ou na localização tenha recebido, historicamente, consideravelmente menos atenção, a epidemiologia moderna incorpora cada vez mais a perspectiva espacial nos projetos e modelos de pesquisa. Fatores espaciais também se tornaram características proeminentes na pesquisa etiológica, especialmente em relação às interações hospedeiro-vetor-agente, mas também na orientação de investigações epidemiológicas e socioambientais. Métodos espaciais também são progressivamente incorporados em pesquisas de serviços de saúde focados em doenças específicas, condições de saúde ou fatores de risco (KIRBY; DELMELLE; EBERTH, 2017).

Fenômenos globais como urbanização e viagens nacionais e internacionais são fatores-chave para facilitar a disseminação de arboviroses. A documentação de registros específicos da disseminação de dengue, zika e chikungunya tem importantes implicações para a compreensão dos padrões de hiperendemicidade, isto é, a dispersão desses vírus e gravidade das doenças (MESSINA *et al*, 2014).

Trabalhos como o de Carneiro e Santos (2003), concluíram que a análise espacial tem contribuído para subsidiar a tomada de decisões para um melhor planejamento urbano e a consequente intervenção no espaço e na definição de políticas públicas que regulem o uso e a ocupação desses espaços nas diversas áreas, em especial na área da saúde. Ainda segundo os autores, devido à facilidade de análise e visualização a partir de imagens e mapas, gerados por tecnologias afins, pode-se destacar que uma das grandes capacidades da análise de dados georreferenciados é a possibilidade de produzir novas informações que contribuam para uma melhor gestão das políticas de saúde pública.

No Brasil, já ocorreram epidemias de dengue de todos os sorotipos, mas, atualmente, ocorre co-circulação de todos os quatros sorotipos. Entre 1982 e 2008, com exceção do triênio 1983-1985, onde não foram notificados casos da doença, a notificação dos casos de dengue foram aumentando, ocorrendo variações de acordo

com a entrada ou circulação de novos sorotipos, mas a tendência tem sido sempre o crescente aumento no número de casos (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

CHIKV, DENV e ZIKAV compartilham muitos atributos e são arbovírus complexos que fizeram transições bem-sucedidas no ciclo de transmissão urbana do *Aedes aegypti*. Mais importante, eles têm um histórico estabelecido de viagens, tendo se mudado de seu local de origem anos atrás, às vezes repetidamente. As doenças virais importadas sofreram um aumento global recente. Em 2016 - 2017, o Brasil teve o um surto de febre amarela, com casos ocorrendo em indivíduos não vacinados. Um pouco antes, o hemisfério ocidental sofreu epidemias de Chikungunya e Zika, importadas em 2013 - 2015 e 2015 - 2017, respectivamente. Em 2007, o CHIKV gerou grande movimentação, começando com um forte surto na costa leste do continente africano, na Ilha da Reunião, depois cruzou do Oceano Índico para a Ásia e, em 2013, chegou ao Hemisfério Ocidental, viajando da Ásia e através do Oceano Pacífico. O ZIKV seguiu a mesma rota, silenciosamente a princípio, por toda a Ásia e completou seu circuito no Pacífico. Em segundo plano, estamos constantemente vivenciando epidemias de dengue. Esses vírus apresentam características em comum, pois, cada um deles é um viajante, todos evoluíram e infectam humanos com sucesso, explorando - o principal - sistema de transmissão urbana - o *Aedes aegypti* (HALSTEAD, 2019).

Estudos existentes já examinaram a disseminação das doenças de interesse deste estudo em escalas locais, aqui abordaremos a distribuição do DENV, ZIKV e CHIKV no Estado do Pará, em diferentes períodos de tempo. Apresentando a distribuição por Centro Regional de Saúde (CRS), a expansão e/ou estabelecimento dessas doenças infecciosas de importância crescente na saúde pública global.

O Estado do Pará, apresenta elevados números de doenças arbovirais, dessa forma, a obtenção de dados epidemiológicos e de georreferenciamento possibilitarão conhecer a distribuição espaço-temporal e auxiliarão no reconhecimento de questões associadas à transmissão, estratégias e elaboração de medidas de controle e prevenção (BRASIL, 2018a). Diante do exposto, e levando em consideração a magnitude de DENV, ZIKV e CHIKV no cenário nacional e suas implicações para o sistema de

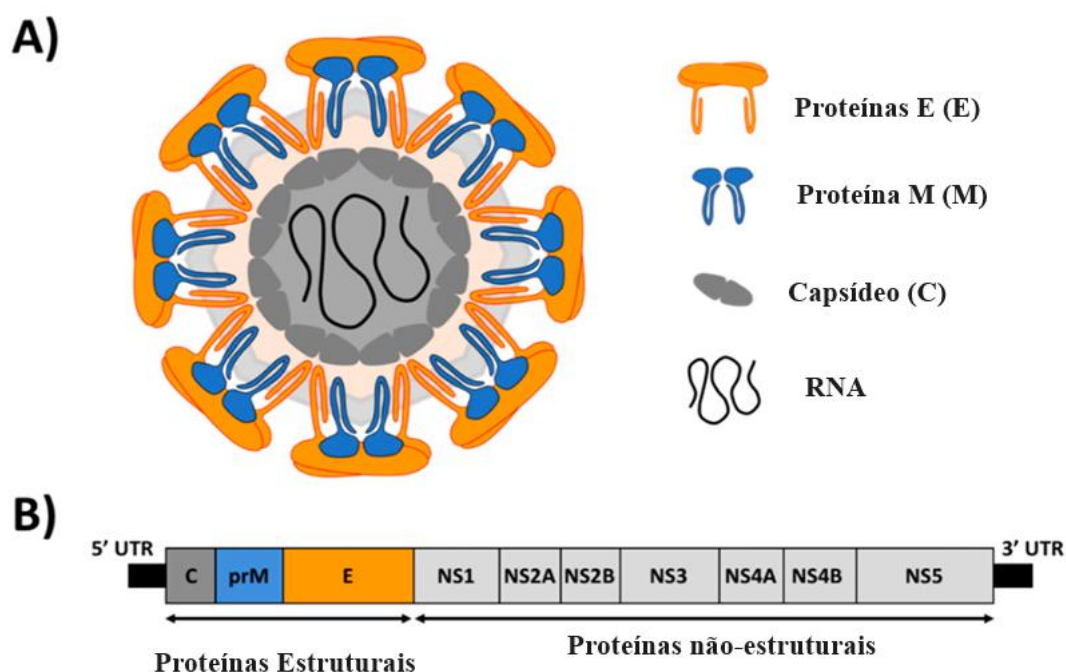
saúde e sociedade, torna-se importante avançar no conhecimento científico das características dessas doenças e sua distribuição espaço-temporal.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 VÍRUS DENGUE

Segundo o ICTV (2023), o DENV pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Orthoflavivirus*. O DENV apresenta morfologia esférica, com aproximadamente 50 nm de diâmetro. O genoma é constituído por um RNA de fita simples, polaridade positiva, protegido por um nucleocapsídeo icosaédrico, composto por um capsídeo (C). O nucleocapsídeo é envolvido por uma membrana chamada envelope viral, uma bicamada lipídica que é retirada do hospedeiro. Embutidas no envelope viral estão 180 cópias das proteínas E e M (prM nas partículas imaturas), que atravessam a bicamada lipídica. Essas proteínas formam uma camada externa protetora que controla a entrada do vírus nas células humanas (Figura 1A) (KUHN et al, 2002).

Figura 1 – Esquema da estrutura do DENV.



Fonte: Adaptado de Adaptado de Ávila-Pérez et al, 2018.

O genoma do DENV tem aproximadamente 11 kilobases (kb) de comprimento e contém uma única região de leitura aberta (ORF), com aproximadamente 10.700

nucleotídeos. Essa ORF codifica uma única poliproteína que, após clivagens, gera três proteínas estruturais que constituem o vírus maduro: capsídeo (C), membrana (M) e envelope (E), além de sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B E NS5), importantes para a replicação viral e processamento da proteína (Figura 1B) (PINHO, 2013).

Os quatro sorotipos de DENV são geneticamente diversos e compartilham uma similaridade limitada (em torno de 60 a 75%) no nível de aminoácidos. Os vírus dentro do mesmo sorotipo têm uma diferença de cerca de 3% no nível de aminoácido e uma diferença de 6% no nível do nucleotídeo e são filogeneticamente divididos em genótipos e clados. As variações genéticas entre os sorotipos e clados são importantes determinantes da resistência viral, virulência e potencial epidêmico. A genética viral também influencia a eficácia geral das respostas imunes antivirais do hospedeiro. Conseqüentemente, sorotipos e clados específicos foram associados a manifestações clínicas e gravidade da doença (GUZMAN; HARRIS, 2015).

3.1.1 Sintomatologia

A partir de 2014, o Brasil passou a utilizar a nova classificação de dengue, uma abordagem que enfatiza que a dengue é uma doença única, dinâmica e sistêmica. Isso significa que a doença pode evoluir para remissão dos sintomas, ou pode agravar-se, exigindo constante reavaliação e observação, para que as intervenções sejam oportunas e para que óbitos não ocorram. A infecção pelo DENV pode ser assintomática ou sintomática, quando sintomática, este vírus acaba por causar uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016a).

Na fase febril, a primeira manifestação é a febre, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39 °C a 40 °C), de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgias, artralgias e a dor retroorbitária. O exantema está presente em 50% dos casos, e é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de

forma aditiva, não poupando plantas de pés e palmas de mãos, podendo-se apresentar sob outras formas com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre. Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes. Após a fase febril, grande parte dos pacientes se recupera gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite (BRASIL, 2016).

A fase crítica pode estar presente em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e, por esta razão, medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Tem início com a defervescência da febre, isto é, o declínio da febre entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, além de acompanhada do surgimento dos sinais de alarme. Os sinais de alarme devem ser rotineiramente pesquisados e valorizados, bem como os pacientes devem ser orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles. A maioria dos sinais de alarme é resultante do aumento da permeabilidade vascular, a qual marca o início das complicações clínicas do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma (BRASIL, 2016a).

As formas graves da doença podem se manifestar com extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos, causando desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica. Derrame pleural e ascite podem ser clinicamente detectáveis, em função da intensidade do extravasamento e da quantidade excessiva de fluidos infundidos. O extravasamento plasmático também pode ser percebido pelo aumento do hematócrito: quanto maior sua elevação maior será a gravidade (BRASIL, 2016a).

O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido através do extravasamento, o que geralmente ocorre entre os dias quatro ou cinco (com intervalo entre três a sete dias) de doença, geralmente precedido por sinais de alarme. O período de extravasamento plasmático e choque leva de 24 a 48 horas, devendo a equipe assistencial estar atenta à rápida mudança das alterações hemodinâmicas. Em alguns casos pode ocorrer hemorragia massiva sem choque prolongado e este sangramento massivo é critério de dengue grave (BRASIL, 2016a).

Os pacientes que passaram pela fase crítica, terão reabsorção gradual do conteúdo extravasado com progressiva melhora clínica. É importante estar atento às possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação. Nesta fase o débito urinário se normaliza ou aumenta. Alguns pacientes podem apresentar um *rash* cutâneo acompanhado ou não de prurido generalizado. Infecções bacterianas poderão ser percebidas nesta fase ou ainda no final do curso clínico. Tais infecções em determinados pacientes podem ter um caráter grave, contribuindo para o óbito (BRASIL, 2016a).

3.1.2 Epidemiologia

O primeiro surto documentado de DENV na história ocorreu em Manila (Filipinas) em 1953, no entanto, não está claro quando o DENV causou a doença em humanos pela primeira vez. O DENV se espalhou amplamente por regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo (MUÑOZ *et al*, 2018).

Embora surtos de doenças clinicamente consistentes com a dengue tenham sido relatados por séculos, somente em 1943, no Japão e em 1945, no Havaí, os dois primeiros DENV foram isolados (denominados DENV-1 e DENV-2, respectivamente). Neste momento, epidemias de dengue estavam sendo relatadas em toda a região, desde a Índia até as ilhas do Pacífico. Na segunda metade do século XX, a transmissão do DENV acompanhou a disseminação do seu principal vetor, o *Aedes aegypti*, e a carga da doença foi provavelmente acelerada pela urbanização e globalização. As campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* nas Américas, na década de 1970, também foram importantes para marcar o início do transporte dos sorotipos asiáticos do DENV para as Américas, seguido pela rápida reintrodução do *Aedes aegypti* nos dois continentes (MESSINA *et al*, 2014).

A dengue é endêmica na maioria das regiões tropicais e subtropicais, que muitas vezes também são destinos turísticos populares. Viagens para países endêmicos podem contribuir para a propagação da doença. A doença está em ascensão e as estimativas de viajantes que retornam do sudeste asiático, mostram que a dengue é a

causa mais frequente de doenças febris. A dengue agora é um problema de saúde urbano e, isto é uma das principais razões pelas quais anualmente há aumentos excepcionais no número de casos (NEIDERUD, 2015).

A incidência global de dengue aumentou significativamente nas últimas duas décadas, representando um desafio substancial à saúde pública. De 2000 a 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS), documentou um aumento de dez vezes nos casos relatados em todo o mundo, aumentando de 500.000 para 5,2 milhões. O ano de 2019 marcou um pico sem precedentes, com casos relatados se espalhando por 129 países. Após um ligeiro declínio de casos entre 2020 e 2022, devido à pandemia de COVID-19 e menor taxa de notificação, em 2023, um aumento nos casos de dengue foi observado globalmente, caracterizado por um aumento significativo no número, escala e ocorrência simultânea de múltiplos surtos, espalhando-se para regiões anteriormente não afetadas pela dengue.

O primeiro caso documentado com diagnóstico clínico e laboratorial da dengue no Brasil, ocorreu em 1982, em Boa Vista, Roraima, onde, a doença atingiu um quinto da população, entretanto, não foram registrados casos de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). Na época, observou-se a co-circulação de dois sorotipos, o DENV-1 e DENV-4. Entre 1986 a 1990, foram notificados 162.978 casos da doença. Em 1990 com a introdução do DENV-2 no país, pela capital do Rio de Janeiro, ocorreu uma grande epidemia em diferentes partes de todo o estado, onde, cerca de 1.000 casos foram notificados com características de FHD ou Síndrome de Choque da Dengue (SCD), destes, 17 foram a óbito (VASCONCELOS *et al.*, 2013; ARAÚJO *et al.*, 2017).

Em 1999, ocorreu a introdução DENV-3 no Brasil, mais uma vez pelo Rio de Janeiro. Esse sorotipo disseminou-se rapidamente pelo país. A circulação de múltiplos sorotipos de dengue no Brasil (DENV-1, DENV-2 e DENV-3), aumentaram os casos de Febre da Dengue (FD), FHD e SCD notificados (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

Nas últimas décadas, o país viveu quatro grandes epidemias, associadas à alternância do sorotipo viral predominante: DENV-1, DENV-3, DENV-2, e DENV-4, em 1998, 2002, 2008 e 2010, respectivamente. Nos últimos anos, as epidemias de

dengue foram ocasionadas pela circulação de mais de um sorotipo (ARAÚJO *et al*, 2017).

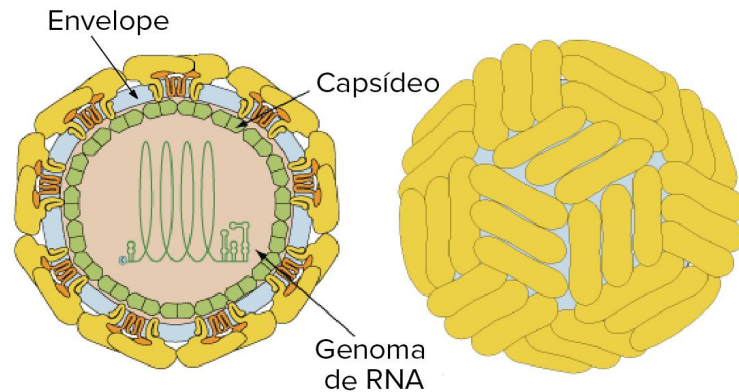
No Estado do Pará, em 1989 uma cepa do DENV-2 foi isolada em Belém, a partir de um caso febril, cujo paciente era procedente de Luanda, Angola. No Pará, dois pequenos surtos foram notificados no início de 1995, nos municípios de Redenção e Rondon do Pará, onde, o DENV-1 foi isolado. Em 1996, oito casos foram detectados em Belém, cujo sorotipo isolado foi o DENV-1. Em 1997, ocorreu uma grande epidemia de FD em Belém e Ananindeua totalizando 17.440 casos confirmados laboratorialmente e em outubro do mesmo ano, foi isolado o DENV-2 no estado (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

Até 2001, a transmissão do DENV no Estado do Pará estava associada ao DENV-1 e ao DENV-2, porém, em 2002 foi identificado na capital paraense o DENV-3, e em janeiro de 2011 foi notificado o primeiro caso de infecção pelo DENV-4 na capital paraense (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

3.2 ZIKA

O ZIKV pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Orthoflavivirus* (ICTV, 2023). O ZIKV apresenta morfologia esférica, com aproximadamente 50 nm de diâmetro (Figura 2). O genoma é constituído por um RNA de fita simples de polaridade positiva (ssRNA+), com nucleocapsídeo icosaédrico com aproximadamente 10.794 kb (SIB, 2016). Até o momento, são conhecidas e descritas duas linhagens do ZIKV, uma africana e outra asiática (BRASIL, 2015).

Figura 2 - Estrutura morfológica do ZIKV.



Fonte: Adaptado de Swiss Institute of Bioinformatics, 2016.

O RNA genômico tem um único ORF que é flanqueado por regiões 5' e 3' não codificantes que atuam como sítio de ligação e ativação da polimerase viral, contém uma sequência complementar a outra na região 3', uma região que atua promovendo a replicação viral e estruturas essenciais para a replicação viral. O genoma é traduzido para uma única poliproteína que é subsequentemente clivada por enzimas virais e da célula hospedeira, resultando em três proteínas estruturais que formam o vírus (capsídeo, pré-membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5, que estão envolvidos na replicação, montagem, e repressão da resposta inata do hospedeiro à infecção (FABRI, 2018).

3.2.1 Sintomatologia e Complicações

A Zika é uma doença febril autolimitada (com manifestação de sintomas por 3-6 dias). Os sintomas comuns da infecção pelo vírus incluem febre baixa (entre 37,8 °C e 38,5 °C), conjuntivite não purulenta, dor de cabeça, artralgia - normalmente em mãos e pés - em alguns casos com inflamações das articulações, fadiga ou mialgia, astenia, *rash* maculopapular e, com menos frequência, dor retro-orbital, anorexia, vômitos, diarreia e dor abdominal. Astenia pós infecção é frequente. Os sintomas desaparecem em até 7 dias. A dor articular pode estar presente até um mês desde o início da doença;

a artralgia não é tão intensa como a que ocorre em chikungunya e não apresenta a cronicidade características de chikungunya. Em alguns pacientes pode ocorrer hematoespermia (BRASIL, 2016b).

A infecção congênita por ZIKV pode causar anomalias fetais, incluindo comprometimento visual e auditivo, deformidades esqueléticas e microcefalia, com uma prevalência geral de microcefalia estimada em 2,7 a 5,8% dos nascidos vivos de gestações infectadas por ZIKV e com uma taxa global de resultados adversos superior a 40% em algumas regiões (ROBBIANI et al, 2019).

A infecção por ZIKV também aumentou a ocorrência da Síndrome de *Guillain-Barré* (GBS), um distúrbio auto-imune que causa paralisia flácida aguda ou subaguda. Além disso, em adultos, o ZIKV também foi detectado em pacientes com encefalomielite associada à imunotativação e em dois casos fatais de pacientes com lúpus e trombocitopenia grave (MEDEIROS; VASCONCELOS, 2019).

3.2.2 Epidemiologia

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 em camundongos albinos a partir do sangue de um macaco *rhesus* sentinela, na Floresta de Zika, em Uganda. O vírus é transmitido por espécies de mosquito *Aedes*. Em 1952, a infecção humana foi demonstrada pela presença de anticorpo neutralizante e, em 1964, o vírus foi isolado de humanos em Uganda. Posteriormente, até o início de 2007, a disseminação do ZIKV permaneceu confinada à África e à Ásia. A infecção pelo ZIKV na Nigéria foi relatada pela primeira vez em 1954. Estudos soropidemiológicos realizados entre 1971 e 1975 no Estado de Oyo, na Nigéria, mostraram 31% de prevalência do ZIKV. Em 2016, o estudo soropidemiológico do ZIKV no Centro-Norte da Nigéria encontrou uma taxa positiva anti-ZIKV de 6% para a imunoglobulina M (IgM) e 4% para a imunoglobulina G (IgG). Em abril de 2007, houve um relatório do surto de zika fora da África e da Ásia, na ilha de Yap, na Micronésia. Também foram relatados surtos de zika na Nova Caledônia, Polinésia Francesa, Ilha de Páscoa e Ilhas Cook em 2013 e 2014. Além disso, um surto foi relatado na América do Sul e Central em 2014

e no México em 2015. Surtos de zika foram relatados no Texas, nos Estados Unidos, e na Europa. As autoridades de saúde brasileiras notificaram 2.400 casos suspeitos de microcefalia associada ao ZIKV, conseqüentemente, a OMS a declarou “uma emergência de saúde pública de interesse internacional” em 1 de fevereiro de 2016 (SHEHU et al, 2018).

Os casos de doença causada pelo ZIKV diminuíram globalmente a partir de 2017; no entanto, a transmissão do ZIKV persiste em níveis baixos em vários países nas Américas e em outras regiões endêmicas. Além disso, os primeiros casos locais de doença do ZIKV transmitidos por mosquitos foram relatados na Europa em 2019 e, o ZIKV foi detectado na Índia em 2021. Até o momento, um total de 89 países e territórios relataram evidências de infecção pelo ZIKV (OMS, 2022).

No Brasil, foi confirmada transmissão autóctone de febre pelo ZIKV a partir de abril de 2015. Além disso, também foram confirmados laboratorialmente 3 óbitos por ZIKV no país: em São Luís/MA (1), Benevides/PA (1) e Serrinha/RN (1). Até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015, 19 Unidades da Federação confirmaram laboratorialmente autoctonia da doença (BRASIL, 2017).

Em 2016, até a SE 52, foram registrados 215.319 casos prováveis de febre pelo ZIKV no país (taxa de incidência de 105,3 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.306 municípios, tendo sido confirmados 130.701 (60,7%) casos. A análise da taxa de incidência de casos prováveis (/100 mil hab.), segundo regiões geográficas, demonstra que a região Centro-Oeste apresentou a maior taxa de incidência: 222,0 casos/100 mil hab. Entre as UFs, destacam-se Mato Grosso (671,0 casos/100 mil hab.), Rio de Janeiro (414,2 casos/100 mil hab.) e Bahia (340,5 casos/100 mil hab.). Em 2016, foram confirmados laboratorialmente 8 óbitos por ZIKV – no Rio de Janeiro (4), no Espírito Santo (2), no Maranhão (1) e na Paraíba (1), ocorridos entre os meses de janeiro e agosto. Neste mesmo ano, o avanço da microcefalia ligada ao ZIKV nas Américas foi considerado uma emergência internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2017; OPAS, 2017).

Em 2017, até a SE 52, foram registrados 17.452 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país, com taxa de incidência de 8,5 casos/100 mil hab., destes, 8.839

(50,6%) foram confirmados. A análise da taxa de incidência de casos prováveis de Zika (número de casos/100 mil hab.), segundo regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas de incidência: 39,3 casos/100 mil hab. e 12,4 casos/100 mil hab., respectivamente. Entre as UFs, destacam-se Mato Grosso (65,0 casos/100 mil hab.), Goiás (57,8 casos/100 mil hab.), Tocantins (44,9 casos/100 mil hab.) e Roraima (39,5 casos/100 mil hab.). Em 2017, até a SE 52, foram confirmados laboratorialmente dois óbitos por Zika vírus, nos estados de São Paulo e Rondônia. Em relação às gestantes, foram registrados 2.160 casos prováveis, sendo 949 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do Sinan-NET (BRASIL, 2018b).

Em 2018, até a SE 52, foram registrados 8.680 casos prováveis de doença pelo ZIKV no país, com taxa de incidência de 4,2 casos/100 mil hab.; destes, 3.984 (45,9 %) casos foram confirmados. A região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis (3.149 casos; 36,3 %) em relação ao total do país. Em seguida, aparecem as regiões Nordeste (2.425 casos; 27,9%), Centro-Oeste (1.733 casos; 20,0 %), Norte (1.326 casos; 15,3 %) e Sul (47 casos; 0,5%). A análise da taxa de incidência de casos prováveis de Zika (número de casos/100 mil hab.), segundo regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas de incidência: 10,8 casos/100 mil hab. e 7,3 casos/100 mil hab., respectivamente. Entre as UFs, destacam-se Mato Grosso (16,9 casos/100 mil hab.), Rio Grande do Norte (16,6 casos/100 mil hab.) e Tocantins (32,9 casos/100 mil hab.). Entre os municípios com as maiores incidências de doença aguda pelo vírus Zika registradas até a SE 52, segundo estrato populacional (menos de 100 mil habitantes, de 100 a 499 mil, de 500 a 999 mil e acima de 1 milhão de habitantes), destacam-se: Pé de Serra/BA, com 941,1 casos/100 mil hab.; Palmas/TO, com 100,4 casos/100 mil hab.; Niterói/RJ, com 60,2 casos/100 mil hab.; e São Gonçalo/RJ, com 65,7 casos/100 mil hab., respectivamente (BRASIL, 2019).

No ano de 2019, segundo dados do Ministério da Saúde, foram notificados 85 casos prováveis (taxa de incidência 0,04 casos por 100 mil habitantes) no país. A região Norte apresentou a maior taxa de incidência (0,08 casos/100 mil habitantes),

seguida pelas regiões Centro-Oeste (taxa de incidência 0,07 casos/100 mil habitantes), Nordeste (taxa de incidência 0,06 casos/100 mil habitantes), Sul (taxa de incidência 0,03 casos/100 mil habitantes) e Sudeste (0,02 casos/100 mil habitantes) (SAÚDE, 2020).

Em 2020 foram notificados 7.387 casos prováveis no país (taxa de incidência 3,5 casos/100 mil hab.). A região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência (9,2 casos/100 mil hab.), seguida das regiões Centro-Oeste (3,6 casos/100 mil hab.) e Norte (2,8 casos/100 mil hab.) (BRASIL, 2021).

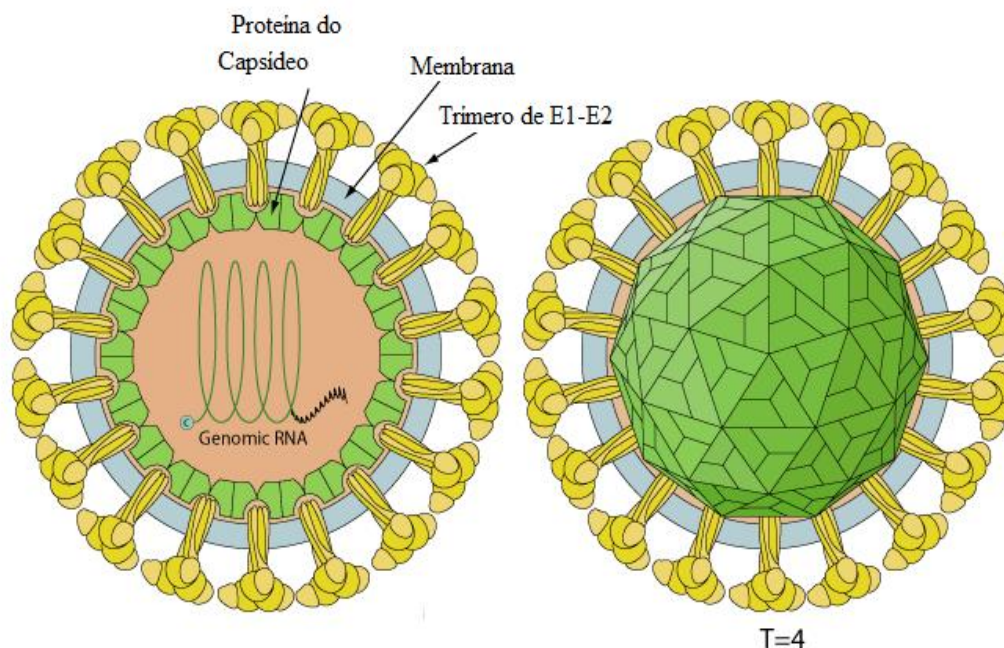
3.3 CHIKUNGUNYA

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) (2023), o CHIKV pertence à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*. É um arbovirus transmitido ao homem por fêmeas do mosquito *Aedes*, durante o repasto sanguíneo. O vírus foi descrito pela primeira vez em 1952, durante um surto de doença febril em Makonde, uma província no sul da Tanzânia. A palavra “chikungunya” vem do bantu, do grupo étnico Makonde da Tanzânia e Moçambique e, refere-se à posição curva dos pacientes, ocasionadas pela dor articular debilitante. Desde sua descrição, o CHIKV causou milhões de infecções humanas na África, nas ilhas do Oceano Índico, na Ásia, na Europa e nas Américas. O CHIKV possui quatro linhagens geneticamente distintas: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Asiática e Oceano Índico (IOL) (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015; CUNHA; TRINTA, 2017).

O CHIKV é um vírus de RNA de fita simples, polaridade positiva, com aproximadamente 12 kb de comprimento. O genoma possui dois ORFs: o 5'ORF, traduzido do RNA genômico, que codifica as proteínas não estruturais nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4, e o 3'ORF, traduzido do RNA subgenômico, que codifica uma poliproteína que é processada nas proteínas estruturais [capsídeo (C), envelope (E1 e E2) e dois peptídeos (E3 e 6K)]. A partícula viral é esférica, com aproximadamente 70 nm de diâmetro, formada por 240 cópias da proteína do capsídeo e cercada por um

envelope composto por uma bicamada lipídica e, inseridos no envelope, estão as glicoproteínas E1 e E2 (Figura 3) (PINTO, 2013; CUNHA; TRINTA 2017).

Figura 3 - Estrutura do CHIKV.



Fonte: Adaptado de Swiss Institute of Bioinformatics, 2017.

3.3.1 Sintomatologia e Complicações

Embora possa parecer semelhante a dengue e ao zika, a chikungunya apresenta vários sintomas característicos, onde 50 a 97% dos infectados desenvolvem sintomatologia. Os sintomas geralmente aparecem após um período de incubação de 4-7 dias. A doença tem um efeito mais grave em neonatos, onde está associada a encefalite, e idosos, onde a taxa de mortalidade é cinco vezes maior em indivíduos com 65 anos ou mais em comparação com aqueles com menos de 45 anos de idade. O curso da doença é dividido em um estágio agudo, com duração de aproximadamente uma semana, e um estágio crônico, também conhecido como estágio persistente, que pode durar de meses a anos. A febre aguda e a poliartralgia são altamente indicativas de uma infecção, com artralgia aparecendo em 30-90% dos casos. Essa dor nas

articulações é geralmente bilateral, simétrica e debilitante. Ocasionalmente existem sintomas oftalmológicos, neurológicos e cardíacos (VAISHNAVI; DUAN; REID, 2017).

A infecção crônica por CHIKV é menos estudada, mas representa uma complicação de saúde significativa para as pessoas afetadas e é um problema de saúde pública. Em um relatório de caso que investigou o surto de Reunião (Ilhas do Oceano Índico), foi relatado que, dois anos após a infecção, 43% a 75% dos pacientes continuaram apresentando sintomas atribuídos à infecção. Os sintomas mais destacados um mês após a infecção foram reumatismo (75%) e fadiga (30%), com dor nas articulações, fadiga e neurite, após dez meses. Outro estudo sugere que 50% das pessoas infectadas com CHIKV experimentam dor crônica. O CHIKV crônico demonstra especificidade pelo tecido ósseo e articular com sintomas como artrite reumatóide e espondilite anquilosante. O CHIKV está associado a baixa mortalidade, mas alta morbidade (GERARDIN et al, 2011; MANIMUNDA et al, 2010; VAISHNAVI; DUAN; REID, 2017).

3.3.2 Epidemiologia

Relatos históricos sugerem que o CHIKV pode ter causado surtos já no século 18, embora o vírus e sua doença tenham sido isolados e documentados pela primeira vez em 1952 a 1953, respectivamente, na Tanzânia. Desde então, duas linhagens, Oeste Africano e Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), têm demonstrado circular na África Subsaariana em um ciclo silvestre, entre mosquitos e primatas não-humanos (MEHTA, 2018).

Os primeiros surtos humanos documentados ocorreram em países do Sudeste Asiático, como Índia, Malásia, Indonésia, Camboja, Vietnã, Mianmar, Paquistão e Tailândia, entre as décadas de 1960 e 1970 e foram causados pela cepa asiática, descendente da cepa ECSA (POWERS; LOGUE, 2007; AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

Em 1999-2000, o CHIKV causou epidemia em Kinshasa, capital da República Democrática do Congo, depois de 39 anos sem qualquer isolamento do vírus. Entre 2001 e 2003, o vírus ressurgiu na Indonésia depois de uma ausência de 20 anos (LARAS et al, 2005; PASTORINO et al, 2004).

Após décadas de baixa transmissão, uma cepa divergente da ECSA ressurgiu em 2004, após duas mutações sucessivas da glicoproteína E1. Essa nova linhagem, renomeada como Linhagem do Oceano Índico (IOL), espalhou-se a partir do Quênia, causando surtos nas ilhas do Oceano Índico, Índia e Sudeste Asiático, afetando milhões de pessoas (MEHTA, 2018).

A dispersão e o estabelecimento do mosquito *Aedes albopictus* no sul da Europa, permitiram a transmissão local de CHIKV, demonstrado pela ocorrência de transmissão autóctone do CHIKV, em 2007 e 2017, na Itália e em 2010, 2014 e 2017 na França. Estes surtos de doenças causadas por CHIKV, em uma área não tropical, enfatiza a necessidade de preparação e resposta às ameaças infecciosas emergentes na era da globalização (ARGENTINI et al, 2019).

A relevância da infecção por CHIKV nas Américas teve destaque em dezembro de 2013, após a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) publicar um alerta epidemiológico sobre as evidências dos primeiros casos autóctones da doença, onde, o surgimento da cepa asiática foi relatado no Caribe. A partir de então, espalhou-se rapidamente por 48 países e territórios americanos (MEHTA, 2018).

No Brasil, os primeiros casos autóctones foram identificados em Oiapoque, estado do Amapá (Norte), e Feira de Santana, estado da Bahia (Nordeste), em setembro de 2014 (SILVA et al, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde, em 2014, entre as Semanas Epidemiológicas (SE) 37 e 53, foram notificados 3.657 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya em oito municípios, pertencentes aos estados da Bahia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul, e no Distrito Federal. Também foram registrados casos importados confirmados por laboratório, nas seguintes Unidades da Federação (UF): Amazonas, Ceará, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo (BRASIL, 2016c).

Em 2015, foram registrados no país 38.499 casos prováveis de febre de chikungunya, distribuídos em 704 municípios, dos quais 17.971 (46,7%) foram confirmados. Houve também confirmação de 14 óbitos por febre de chikungunya, nas seguintes UFs: Bahia (5 óbitos), Sergipe (2 óbitos) e Pernambuco (7 óbitos) (BRASIL, 2017).

Em 2016, foram registrados 277.882 casos prováveis de febre de chikungunya e, foram confirmados 159 óbitos por febre de chikungunya, nas seguintes UFs: Pernambuco (54 óbitos), Paraíba (32 óbitos), Rio Grande do Norte (25 óbitos), Ceará (21 óbitos), Rio de Janeiro (9 óbitos), Alagoas (6 óbitos), Bahia (4 óbitos), Maranhão (5 óbitos), Piauí (1 óbito), Sergipe (1 óbito) e Distrito Federal (1 óbito) (BRASIL, 2018b).

Em 2017, foram registrados 185.593 casos prováveis de febre de chikungunya. Em 2018, foram registrados 87.687 casos prováveis de febre de chikungunya no país, destes, 68.962 (78,6 %) casos foram confirmados. Dos casos notificados, 26.771 foram descartados. Em 2018, até a SE 52, foram confirmados laboratorialmente 39 óbitos por chikungunya. No mesmo período de 2017, haviam sido confirmados 192 óbitos (BRASIL, 2019).

Em 2019, foram notificados 132.205 casos prováveis de Chikungunya (taxa de incidência de 62,9 casos por 100 mil habitantes) no país. As regiões Sudeste e Nordeste apresentam as maiores taxas de incidência, 104,6 casos/100 mil habitantes e 59,4 casos/100 mil habitantes, respectivamente. Os estados do Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte concentram 75,6% dos casos prováveis (BRASIL, 2020b).

Em 2020, foram notificados 82.419 casos prováveis (taxa de incidência de 39,2 casos por 100 mil hab.) no país. As regiões Nordeste e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência, 103,4 casos/100 mil hab. e 24,1 casos/100 mil hab., respectivamente (BRASIL, 2020a).

3.4 URBANIZAÇÃO NO PROCESSO DE DOENÇA

O processo de urbanização se refere ao aumento do movimento e da sedimentação das pessoas em ambientes urbanos. O surgimento de novas cidades, bairros, invasões ou assentamentos pode criar potenciais riscos e desafios, no que tange as doenças infecciosas emergentes. Existem diferentes fatores de risco no ambiente urbano que podem levar à proliferação de vetores e roedores, como o inadequado abastecimento de água, bem como a carência ou inexistência de saneamento básico e/ou falhas na gestão de resíduos. Todos contribuem para uma configuração favorável para vetores que transmitem patógenos. A densidade de habitantes e o contato próximo entre pessoas em áreas urbanas, são potenciais pontos para a disseminação rápida de doenças infecciosas. O planejamento adequado da cidade pode ser um fator chave para uma melhor saúde geral, e tais considerações devem estar na mente dos órgãos de governo (NEIDERUD, 2015).

As megacidades de hoje são muito heterogêneas, com grandes assentamentos e favelas, que levam a desafios para saúde geral e para os cuidados de saúde na comunidade. Dentro de um grande ambiente urbano, pode haver grandes diferenças nas condições de saúde, dependendo do local de habitação. Em geral, a saúde urbana é melhor, mas em algumas áreas, pode ser pior em comparação com certos ambientes rurais. Dos cerca de 3 bilhões de pessoas que vivem em centros urbanos, cerca de um terço, vive em áreas de favelas. O ambiente sempre em mudança das cidades fez com que certas doenças infecciosas emergissem e/ou ressurgissem. Os agentes patogênicos que se adaptam aos ambientes urbanos podem se espalhar de forma mais rápida e se tornam um enorme fardo para os serviços de saúde. Cidades em todo o mundo podem parecer muito diferentes se você comparar as condições de vida dos moradores. No entanto, não são apenas cidades diferentes que podem ter padrões completamente diversos de infraestrutura. A mesma cidade pode fornecer condições muito variadas para seus residentes (ALIROL et al, 2011).

Viver em favelas em comparação com bairros mais ricos, irá expor os habitantes a diferentes riscos. Tradicionalmente, as cidades podem oferecer muitas vantagens em

comparação com as configurações rurais, mas em determinadas circunstâncias podem ser um risco para a saúde. As migrações rápidas de pessoas para as cidades podem levar a superlotação, o que pode gerar favelas. Essas favelas são caracterizadas por habitações precárias, falta de água potável e instalações de saneamento ruins. Toda essa escassez pode ser uma ameaça para a saúde dos moradores e, ser um potencial terreno fértil para doenças infecciosas (LIENHARDT, 2001).

O *Aedes aegypti* se adaptou ao ambiente urbano, sendo este, um componente chave para a transmissão de arboviroses. O número de infecções ocasionados pelas arboviroses aqui estudadas, aumentou drasticamente nas regiões tropicais do mundo, nos últimos anos. Vários fatores têm desempenhado um papel importante na escalada, como a urbanização, a globalização e a falta de controle de mosquitos. A adaptação das arboviroses através do seu vetor, tornou as doenças infecciosas, patologias de grande incidência. Dengue, Zika e Chikungunya tornaram-se um problema global e não estão mais restritos ao mundo em desenvolvimento. Apesar de um melhor conhecimento, parece difícil controlar o vetor, que se adaptou ao ambiente urbano e vive perto de pessoas (NEIDERUD, 2015).

3.5 GEOPROCESSAMENTO NA ÁREA DA SAÚDE

John Snow é frequentemente considerado o pai da epidemiologia, com base em seu sucesso histórico em conter o surto de cólera no bairro de Soho, na Paróquia de Saint James, Westminster, Londres, em 1854. Ele usou coleta de dados primários e técnicas de mapeamento como evidência espacial para rastrear a fonte da epidemia até uma bomba de água de poço específica. Sua hipótese, de que a cólera era uma doença transmitida pela água, e sua investigação para provar isso, auxiliaram as decisões das autoridades locais para desativar a bomba de água de poço contaminada, interrompendo assim a propagação da cólera. Antes da investigação de Snow, pensava-se que a cólera era uma doença transmitida pelo ar. Esse achado foi de fundamental importância, uma vez que as estratégias para combater doenças transmitidas pelo ar *versus* doenças transmitidas pela água, são muito diferentes.

Além disso, a erradicação de uma doença transmitida pela água sem encontrar a fonte de contaminação é impossível e, coloca vidas em risco contínuo de doença ou morte. A descoberta de Snow revolucionou a maneira como a cólera era entendida e, como a detecção da fonte da doença poderia ser realizada por meio de investigação epidemiológica (KOCH, 2013).

No Brasil, Dengue, Zika e Chikungunya são caracterizadas como doenças endêmicas. O termo “doença endêmica” ou “endemia”, é utilizado para definir qualquer doença localizada e/ou transmissão local, com uma grande incidência em um espaço limitado, seja esse um estado ou um país. A transmissão local significa que ela se originou dentro dessa área, e não foi trazida de fora do perímetro imediato. Quer as epidemias dessas doenças ocorram dentro ou fora das áreas endêmicas, a propagação delas está frequentemente conectada a fatores de risco conhecidos. Quando se conhece a localização desses fatores de risco e seus efeitos de interação, podemos prever onde os surtos têm maior probabilidade de se originar (CAPLAN; KENNEDY; NEUDECKER, 2020).

O geoprocessamento é um conjunto de técnicas necessárias para manusear informações espacialmente referenciadas. Sua aplicação na saúde pública viabiliza o mapeamento de doenças, a avaliação de riscos, o planejamento de ações de saúde e a avaliação de redes de atenção. Uma das ferramentas de geoprocessamento mais utilizadas é SIG, que consiste em um sistema de computadores usado para capturar, armazenar, gerenciar, analisar e apresentar informações geográficas, ou seja, é capaz de integrar mapas topográficos, imagens de satélites e fotos aéreas com dados de atributos, tais como características demográficas, socioeconômicas e incidências de doenças (MARCIANO, 2015; BRASIL, 2006).

As principais características de um SIG, de interesse à vigilância em saúde, baseiam-se na capacidade de relacionar dados não espaciais e espaciais; sobreposição e interação entre diferentes camadas e capacidade analítica, tais como buscas, estatísticas e gerência de bancos de dados. A análise espacial em saúde pode ser aplicada para: (1) mapear doenças, construindo mapas de indicadores epidemiológicos; (2) estudos ecológicos, medindo associação entre indicadores agregados; (3) saúde e

ambiente, relacionando camadas de dados sobre ambiente e saúde; (4) detecção de aglomerados, identificando áreas de maior incidência; (5) processos de difusão, avaliando a evolução da distribuição espacial de doenças no tempo; (6) estudo de trajetória entre localidades, analisando redes de atenção à saúde. A avaliação da condição socioeconômica como fator de risco para a aquisição de doenças é de grande importância, por ser característica central na estrutura social das sociedades mais complexas, fornecendo informações essenciais para intervenções médicas e levantamentos epidemiológicos, além de sua importância no desenvolvimento de políticas públicas de saúde (MARCIANO, 2015; BRASIL, 2006).

3.6 RELAÇÃO DOS INDICADORES DE DESIGUALDADE SOCIAL NA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DE ARBOVIROSES

A disseminação das arboviroses, pode ser justificada pelo envolvimento de determinantes ambientais e socioeconômicos, uma vez que estas informações são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias e gestão de saúde. Existem evidências de que pode haver correlação entre determinantes sociais de saúde como etnia, escolaridade, renda e aumento na incidência de arboviroses e suas consequências. As desigualdades sociais em saúde dizem respeito àquelas diferenças que podem ser mensuradas e associadas às diferentes formas de acesso aos serviços de prevenção, cura ou reabilitação da saúde. Esses fatores estão intrinsecamente relacionados com o meio onde os indivíduos estão inseridos, sendo essencialmente influenciados pela condição social das pessoas, bem como, pelo local onde residem (CUNHA et al, 2020).

A disseminação do *Aedes aegypti* e sua maior associação com espaços urbanos, especialmente em países em desenvolvimento, onde o processo de urbanização se dá de forma desordenada, leva a fragilidades socioespaciais, como a desigualdade na estrutura das cidades, onde observa-se a existência de bairros mais caros por conta de suas infraestruturas adequadas e com serviços públicos atuantes e de bairros precários,

com má distribuição de renda, inexistência ou precariedade dos serviços básicos como rede de esgoto, coleta de lixo e abastecimento de água, somados ao constante estado de insegurança físico-ambiental. O processo de saúde-doença é afetado por determinantes sociais da saúde, que dizem respeito a fatores socioeconômicos, culturais, raciais, psicológicos e comportamentais e, quando analisados conjuntamente com as situações de saúde, possibilitam a identificação de locais onde devem ser realizadas as intervenções em saúde pública (CUNHA et al, 2020; ALMEIDA; SILVA, 2018; CNDSS, 2008).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a distribuição espaço-temporal de Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022) e sua relação com variáveis epidemiológicas e socioeconômicas, no estado do Pará, Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil epidemiológico de Dengue, Zika e Chikungunya no Estado do Pará;

Caracterizar áreas de risco de transmissão da doença, em relação as variáveis epidemiológicas e socioeconômicas;

Analisar a evolução espaço-temporal da incidência de Dengue, Zika e Chikungunya na área de estudo.

5. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de desenho epidemiológico, que busca analisar a distribuição espaço-temporal de Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022) e fatores associados ao contexto socioeconômico no estado do Pará, utilizando a organização preconizada pela Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA), que utiliza Centros Regionais de Saúde (CRS), como unidade de análise.

5.1 CRITÉRIOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), em 09 de dezembro de 2021 (CAAE 51961221.7.0000.5174)). Ressalta-se que serão garantidos os princípios éticos da pesquisa, conforme legislação atual (Resolução 466/2012).

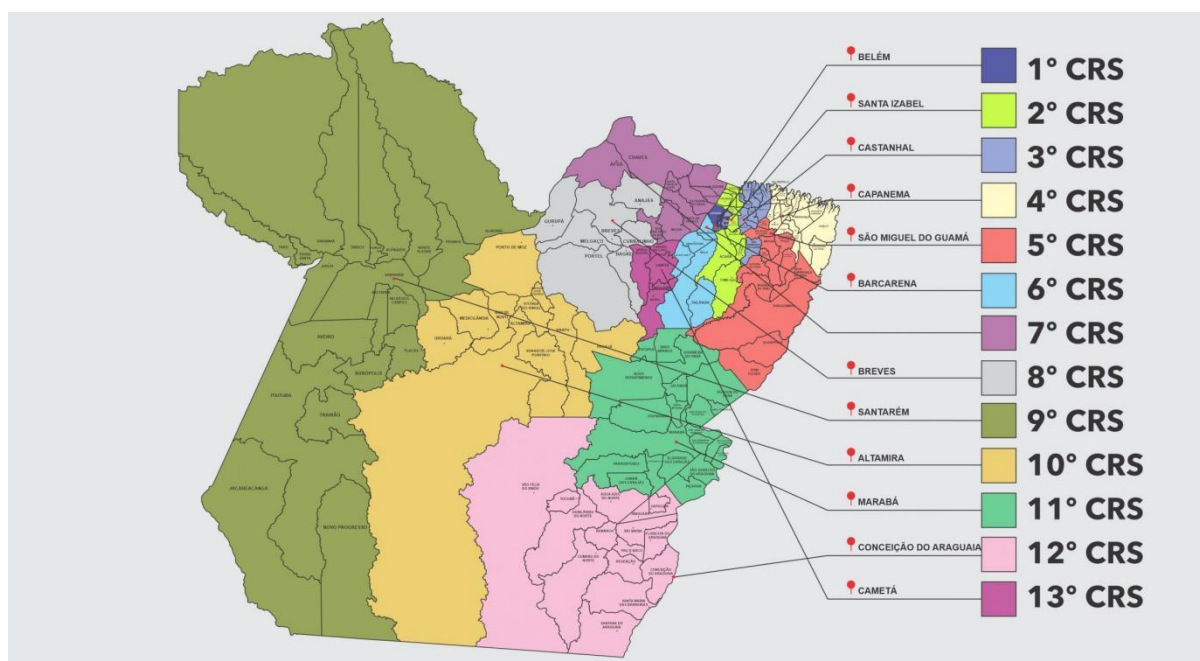
5.2 ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi realizado utilizando informações do banco de dados da SESPA, onde, se utilizou os registros positivos de casos de Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022), provenientes de todo o estado do Pará, Brasil.

O estado do Pará está localizado na região Norte do Brasil. Possui população estimada em 8.120.131 habitantes e área de 1.245.870,704 km². O estado é composto por 144 municípios (Figura 4) e apresentando paisagens diversificadas. O Pará faz parte integralmente do bioma Amazônia, assim, as florestas cobrem a maior parte de suas terras, divididas entre terras firma, várzeas e florestas de transição. Existem, no sul e noroeste do estado, trechos com vegetação característica do cerrado. O litoral e as áreas úmidas próximas aos rios são marcadas por manguezais e vegetação dunar.

As atuais diretrizes expressas no Decreto N° 7.508 de 28 de Junho de 2011, ressaltam no seu Art. 2º a Região de Saúde como “espaço geográfico contínuo constituído por agrupamentos de municípios limítrofes, delimitado a partir de identidades culturais, econômicas e sociais e de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados, com a finalidade de integrar a organização, o planejamento e a execução de ações e serviços de saúde”. O estado do Pará está organizado em 13 CRSs (Tabela 1, Figura 4), que são unidades administrativas da SESPA, distribuídas por todo o território paraense, com o objetivo de descentralizar os serviços e reduzir as barreiras geográficas para melhor atender a população (SESPA, 2024).

Figura 4 - Mapa dos Centros Regionais de Saúde estado do Pará.



Fonte: Adaptado de SESPA, 2024.

Tabela 1 - Municípios que compõem os CRS do estado do Pará.

REGIONAL DE SAÚDE	MUNICÍPIOS
1º Centro Regional de Saúde	Belém Ananindeua Benevides Marituba Santa Bárbara do Pará Santa Izabel do Pará Acara Bujaru Colares
2º Centro Regional de Saúde	Concórdia do Pará Santo Antônio do Tauá São Caetano de Odivelas Tomé Açú Vigia de Nazaré
3º Centro Regional de Saúde	Castanhal Curuçá Igarapé-Açú Inhangapi Magalhães Barata Maracanã Marapanim São Francisco do Pará São Domingos do Capim São João da Ponta Terra Alta
4º Centro Regional de Saúde	Capanema Augusto Corrêa Bonito Bragança Cachoeira do Piriá Nova Timboteua Ourém Peixe-Boi Primavera Quatipuru Salinópolis Santa Luzia do Pará Santarém Novo São João de Pirabas Traquateua Viseu

5º Centro Regional de Saúde

São Miguel do Guamá
Aurora do Pará
Capitão Poço
Dom Eliseu
Gafarrão do Norte
Ipixuna do Pará
Irituia
Mãe do Rio
Nova Esperança do Piriá
Paragominas
Santa Maria

6º Centro Regional de Saúde

Barcarena
Abaetetuba,
Igarapé-Miri
Mojú
Tailândia

7º Centro Regional de Saúde

Afuá
Chaves
Cachoeira do Arari
Muaná
Ponta de Pedras
Santa Cruz do Arari
Soure
Salva Terra
São Sebastião da Boa Vista

8º Centro Regional de Saúde

Breves
Anajás
Bagre
Curralinho
Gurupá,
Melgaço
Portel

9º Centro Regional de Saúde

Santarém
Alenquer
Almerim
Aveiro
Belterra
Curuá
Faro
Itaituba
Juruti
Jacareacanga
Mojú dos Campos
Monte Alegre

	<p>Novo Progresso Óbidos Oriximiná Prainha Placas, Rurópolis Terra Santa Trairão</p>
<p>10º Centro Regional de Saúde</p>	<p>Altamira Anapú Brasil Novo Medicilândia Pacajás Porto de Moz Senador José Porfírio Uruará Vitória do Xingu</p>
<p>11º Centro Regional de Saúde</p>	<p>Marabá Abel Figueiredo Bom Jesus do Tocantins Brejo Grande do Araguaia Breu Branco Canãa dos Carajás Eldorado dos Carajás Goianésia do Pará Itupiranga Jacundá Nova Ipixuna Novo Repartimento Palestina do Pará Parauapebas Piçarra Rondon do Pará São Domingos do Araguaia São Geraldo do Araguaia São João do Araguaia Tucuruí</p>
<p>12º Centro Regional de Saúde</p>	<p>Conceição do Araguaia Água Azul do Norte Bannach Cumarú do Norte Floresta do Araguaia Ourilândia do Norte Pau D'arco</p>

13º Centro Regional de Saúde	Redenção
	Rio Maria
	Santa Maria das Barreiras
	Santana do Araguaia
	São Félix do Xingu
	Sapucaia
	Tucumã
	Xinguara
	Baião
	Cametá
	Limoeiro do Ajuru
	Mocajuba
	Oeiras do Pará

Fonte: SESPA, 2024.

5.3 AQUISIÇÃO DAS BASES DE DADOS E DEPURAÇÃO DOS DADOS

A construção da base de dados epidemiológicos, socioeconômicos e cartográficos, foram obtidas através de consultas em fontes secundárias, de domínio público e restrito, como os da SESPA (<http://www.saude.pa.gov.br/>); do Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos (CPTEC) (<https://www.cptec.inpe.br/>) do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) (<http://www.inpe.br/>); do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (<https://www.ibge.gov.br/>) e Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA). O acesso ao banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foi obtido junto a SESPA, mediante solicitação via protocolo.

Foram objetos do estudo as variáveis epidemiológicas (sexo, faixa etária, raça/cor, escolaridade) e socioeconômicas (Índice de desenvolvimento Humano Municipal – IDHM, Longevidade, Renda e Educação).

A depuração dos bancos de dados obtidos, foi realizada no sentido de filtrar o conjunto de variáveis que foram utilizadas para a execução das análises e para remoção de possíveis inconsistências, utilizando o *software Microsoft Excel*. Este processo de depuração, objetivou a implementação e desenvolvimento de um modelo de um Banco de Dados Geográfico (BDGeo), dos casos notificados na área e período

de estudo. Para identificação e seleção dos casos de dengue, zika e Chikungunya, foram consideradas as variáveis “município de residência”, “data da notificação” e “classificação final (descartado, dengue, chikungunya e Zika)”, Foram excluídos os casos descartados, inconclusivos, em investigação, importados de outros municípios e que estavam sem informação nas variáveis “município de residência” e “classificação final”. Foram selecionados diferentes períodos para cada doença de interesse, devido a disponibilidade de dados bem documentadas disponibilizados pela SESPA.

5.4 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

Nesta etapa foram realizadas análises quantitativas e descritiva dos dados, apresentados em forma de tabelas e gráficos, permitindo a verificação dos resultados, utilizando para tal, *softwares* como a *Microsoft Office Excel* e *Epi Info 7* (https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt_downloads.html).

5.5 ANÁLISE DE GEODADOS

Foram geradas correlações espaciais de Dengue, Zika e Chikungunya com possíveis fatores de riscos, como a distribuição da densidade espacial da doença na área de estudo, para identificar possíveis locais de maiores concentrações de casos. Para a autocorrelação espacial e para a identificação de áreas de riscos de endemidade de dengue, zika e chikungunya, utilizou-se como ferramenta geoestatística o Índice de Moran Local (LISA). Os valores de incidência foram classificados em 3 categorias, a saber, baixa (menos de 100 casos/100 mil habitantes), média (de 100 a 300 casos/100 mil habitantes) e alta (mais de 300 casos/100 mil habitantes).

Para entendimento, a autocorrelação espacial, mede a relação entre observações e proximidade espacial, considerando que, de modo geral, observações próximas espacialmente, possuem valores semelhantes. Os padrões de distribuição dos indicadores foram examinados em menor escala por meio do LISA, produzindo um

valor específico para cada CRS's do estado do Pará, permitindo a visualização de agrupamentos de municípios com valores similares. Correlações do tipo “alto-alto” (*high-high cluster*) mostram municípios com altas proporções de dengue, Zika e Chikungunya, cercados de outros municípios que também apresentam altas proporções do mesmo indicador; “baixo-baixo” (*low-low cluster*) municípios com baixa proporção de casos, cercados por municípios com baixa proporção do mesmo indicador; “alto-baixo” (*high-low cluster*) municípios com alta proporção de casos, cercados por municípios com baixa proporção desse indicador e, “baixo-alto” (*low-high cluster*) municípios com baixa proporção de casos, cercados de municípios com alta proporção do mesmo indicador (MELO; MATHIAS, 2010).

Para as análises dos dados, foram considerados níveis de significância $p < 0,05$ e, os produtos cartográficos foram elaborados por meio do *software ArcGis 10.5*. Para as características socioeconômicas relacionadas as doenças aqui estudadas, foi utilizado o parâmetro de classificação do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) (IBGE; FAPESPA, 2024).

6. RESULTADOS

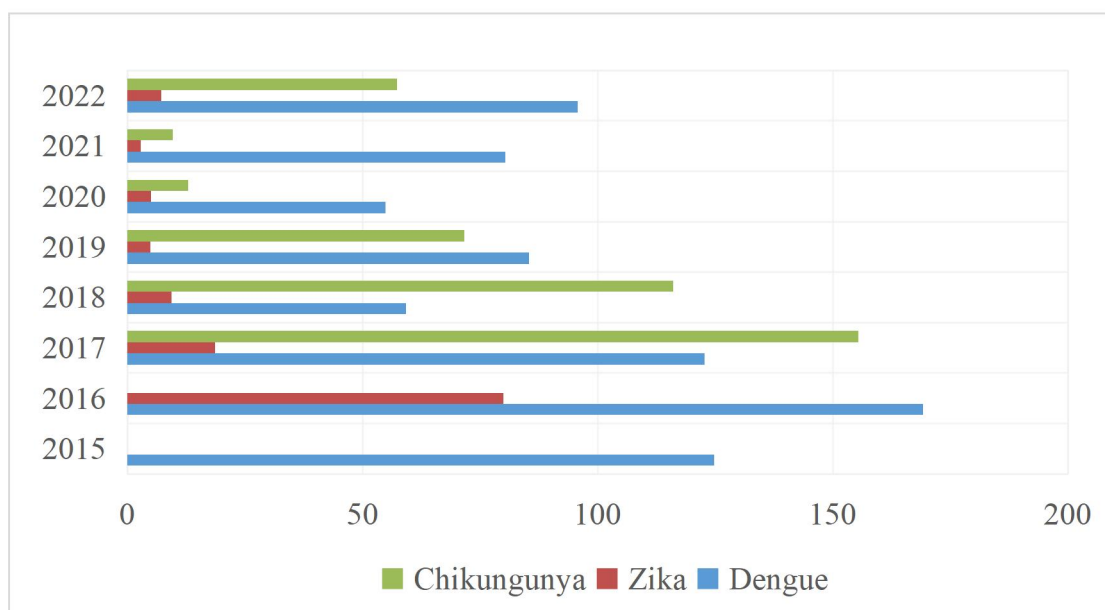
Os resultados desse estudo foram divididos em duas subseções. A primeira, apresenta os resultados da análise epidemiológica e a segunda às análises geoepidemiológicas de Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022) no estado do Pará.

6.1 EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA

6.1.1 Incidência geral das Arboviroses

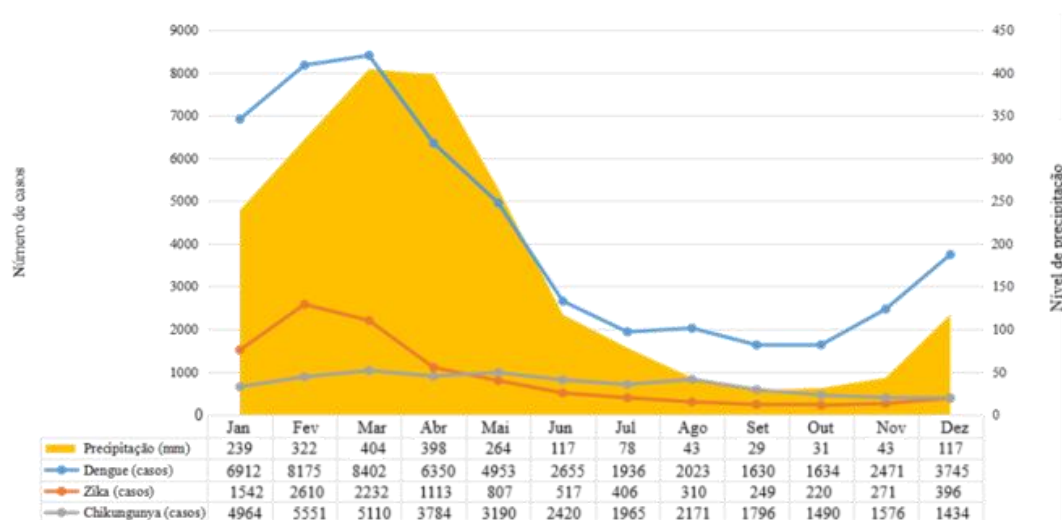
Foram registrados 97.010 casos de arboviroses, destes, 50.886 casos de dengue (incidência de 796,19/100.000 hab), 10.673 casos de Zika (incidência de 166,99/100.000 hab) e 35.451 casos de Chikungunya (incidência de 554,68/100.000 hab) (Figura 5).

Figura 5 - Incidência acumulada por ano de estudo.



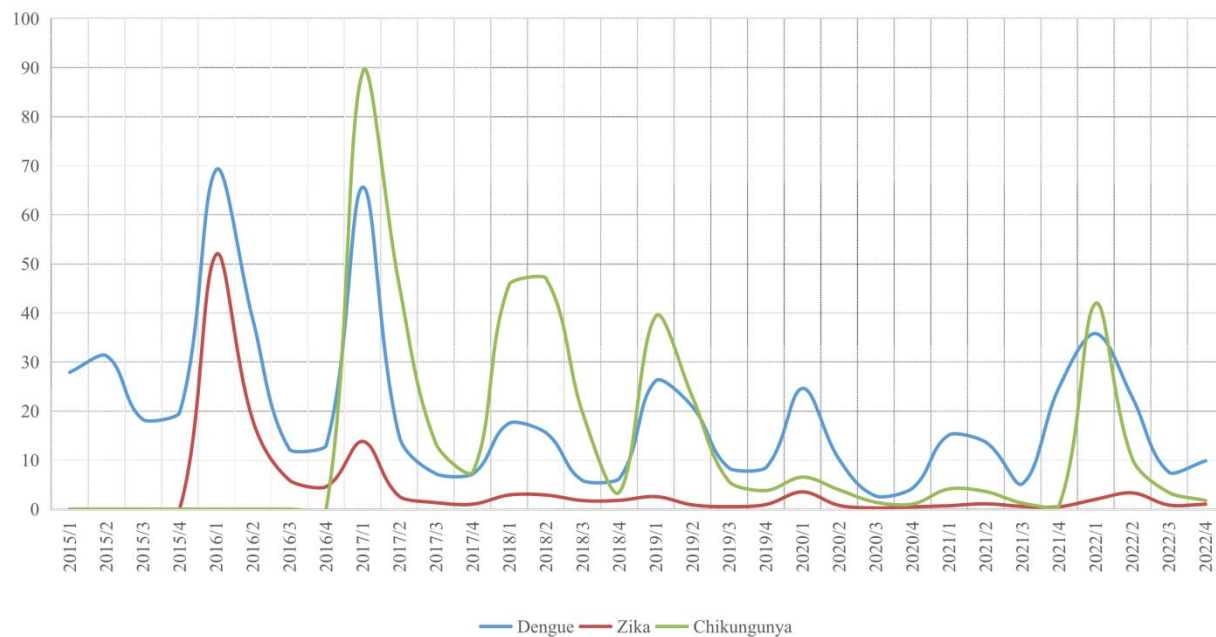
Os dados obtidos revelam que, a evolução sazonal das três arboviroses estava diretamente relacionada com precipitação pluviométrica mensal (Figura 6), ou seja, o maior número de casos ocorreu nos meses mais chuvosos (primeiros semestres dos anos do estudo) e um menor número de casos ocorreram nos meses menos chuvosos (segundo semestres dos anos do estudo).

Figura 6 - Distribuição sazonal dos casos de Dengue, Zika e Chikungunya e precipitação pluviométrica, no Estado do Pará.



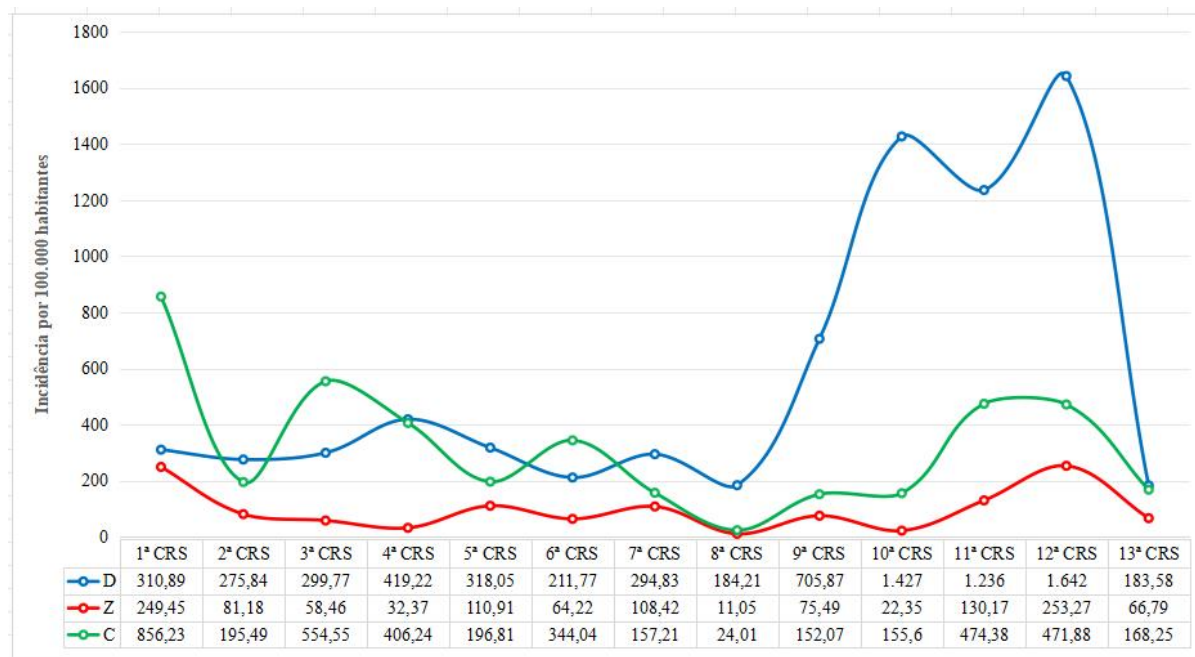
A análise temporal dos três arbovírus urbanos, destacou um padrão semelhante, (Figura 7), onde, a taxa de incidência de dengue e zika atingiram o pico na curva de transmissão, no primeiro trimestre de 2016, com 78,2 casos/100.000 habitantes e 51,92 casos/100.000 habitantes, respectivamente. E Chikungunya atingiu o pico na curva de transmissão referente ao primeiro trimestre de 2017, com 89,18 casos/100.000 habitantes.

Figura 7 - Dengue, zika e chikungunya, por trimestre de início dos sintomas, estado do Pará.



Na análise de incidência por CRS, foi possível verificar que para Dengue, às CRS 10, 11 e 12 apresentaram valores superiores a 1.000 casos por 100.000 habitantes. Para Zika, não foi observado nenhum valor acima de 300 casos por 100.000 habitantes em nenhuma CRS, pois, os valores variaram entre baixa e média incidência. Enquanto que Chikungunya, apresentou seis CRS's com alta incidência (Figura 8).

Figura 8 - Dengue (2015-2022), Zika (2016-2022) e Chikungunya (2017-2022) por CRS.



Legenda: D: Dengue; Z: Zika; C: Chikungunya.

Na identificação do perfil epidemiológico, todas as variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,05$). As categorias das variáveis que apresentaram o maior percentual de casos foi o “sexo feminino” com 59,09%, “Faixa Etária de 20-39 anos”, com 40,02%, “Raça/cor pardo” com 70,94% (Tabela 2). No que diz respeito a escolaridade, o “Ensino Médio completo” foi o que apresentou maior percentual, com 16,12%. Entretanto, é importante mencionar que de todas as variáveis de interesse desse estudo, o nível de escolaridade dos pacientes, foi o campo mais frequentemente ignorado no momento do preenchimento das informações, e eles representam 34,48%.

Tabela 2 - Perfil epidemiológico de Dengue, Zika e Chikungunya no Estado do Pará.

Variável		Dengue (n=50363)			Zika (n=10625)			Chikungunya (n=35253)		
		n	%	p-valor*	n	%	p-valor*	n	%	p-valor*
Sexo	Masculino	2241	44,51%	<0.0001	323	30,48%	<0.0001	13709	38,89%	<0.0001
	Feminino	2792	55,45%		738	69,49%		21522	61,05%	
	Ignorado/Em Branco	7	0,04%		3	0,03%		22	0,06%	
		Dengue (n=50331)			Zika (n=10622)			Chikungunya (n=35451)		
Escolaridade	Ign/Branco	1675	33,29%	<0.0001	379	35,73%	<0.0001	12686	35,78%	<0.0001
	Analfabeto	5	0,05%		5	0,05%		294	0,83%	
	1ª a 4ª série incompleta do EF	756	1,50%		73	0,69%		2031	5,73%	
	4ª série completa do EF	4602	9,14%		474	4,46%		1092	3,08%	
	5ª a 8ª série incompleta do EF	1948	3,87%		309	2,91%		3172	8,95%	
	Ensino Fundamental Completo	5356	10,64%		953	8,97%		1557	4,39%	
	Ensino Médio Incompleto	2415	4,80%		410	3,86%		2609	7,36%	
	Ensino Médio Completo	3811	7,57%		731	6,88%		6648	18,75%	
	7135	14,18%	176	1,65%						
				2	0,02%					

	Educação Superior Incompleta	910	1,81%		364	3,43%		1019	2,87%	
	Educação Superior Completa	1902	3,78%		748	7,04%		1930	5,44%	
	Não se aplica	4741	9,42%		1003	9,44%		2413	6,81%	
		Dengue (n=50401)			Zika (n=10617)			Chikungunya (n=35170)		
Faixa etária	Em branco/ Ignorado	14	0,03%	<0.0001	0	0%	<0.0001	12	0,03%	<0.0001
	<1 Ano	1092	2,17%		391	3,68%		626	1,78%	
	1-4	1808	3,59%		416	3,92%		891	2,53%	
	5-9	3244	6,44%		536	5,05%		1552	4,41%	
	10-14	4469	8,87%		673	6,34%		2051	5,83%	
	15-19	5439	10,79%		1138	10,72%		2686	7,64%	
	20-39	20054	39,79%		4921	46,35%		13517	38,43%	
	40-59	10800	21,43%		1978	18,63%		10127	28,79%	
	60-64	1339	2,66%		240	2,26%		1391	3,96%	
	65-69	890	1,77%		138	1,30%		965	2,74%	
	70-79	942	1,87%		141	1,33%		1043	2,97%	
	80 e +	310	0,62%		45	0,42%		309	0,88%	
		Dengue (n=49258)			Zika (n=10673)			Chikungunya (n=35118)		
Raça/Cor	Ign/Branco	5335	10,83	<0.0001	135	12,72	<0.0001	2888	8,22%	<0.0001

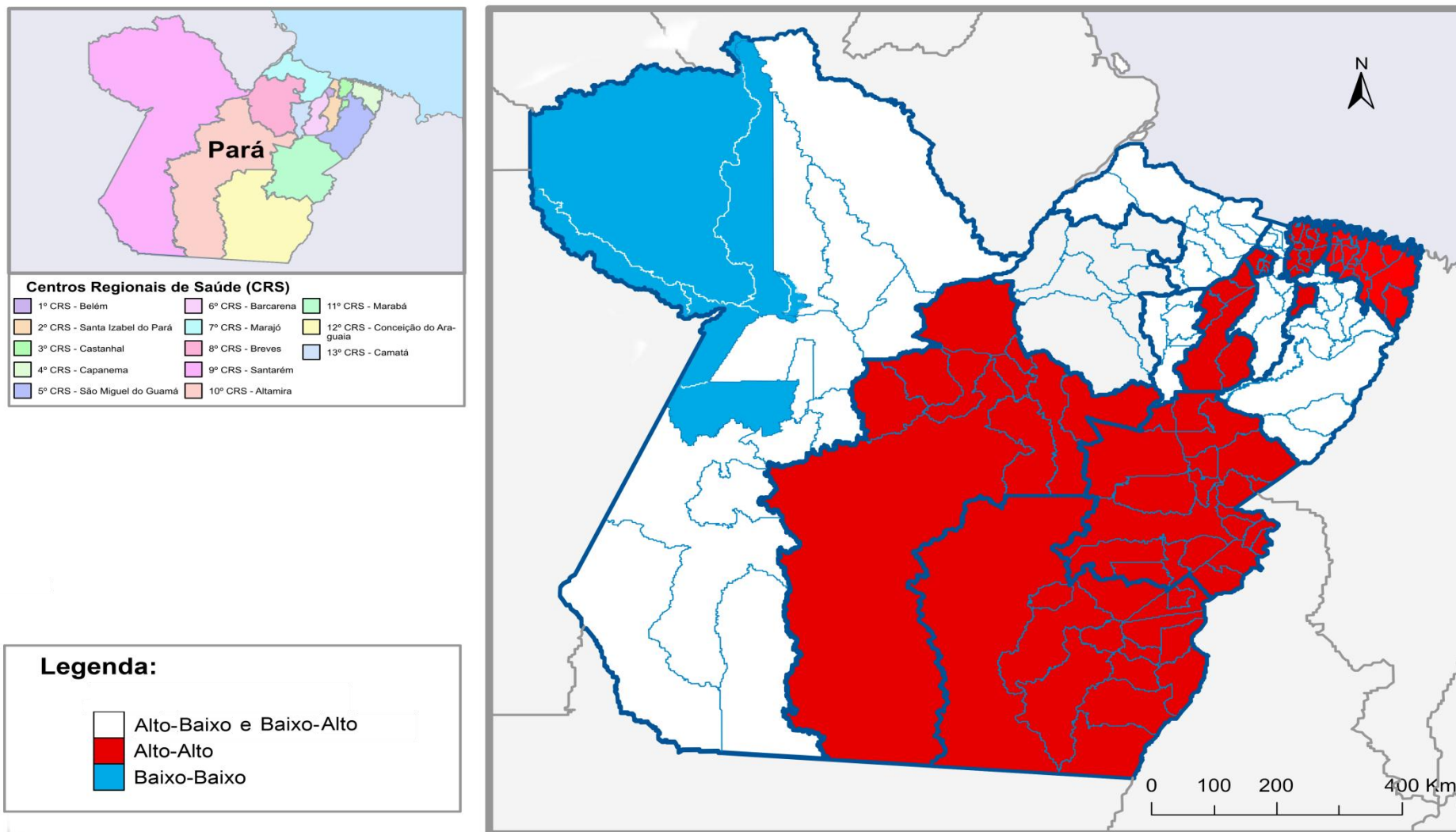
		%	1	8	%	1		
Branca	6167	12,52%		171	16,09%		4900	13,65%
Preta	2330	4,73%		7			1586	4,52%
Amarela	367	0,75%		448	4,20%		164	0,47%
Parda	3491	70,88%		76	0,71%		25489	72,58%
	4	%		702	65,82%			
Indigena	145	0,29%	5	%	91	0,26%		
			49	0,46%				

Fonte: SESPA, 2024. Legenda: EF: Ensino Fundamental

6.2 ANÁLISE ESPACIAL

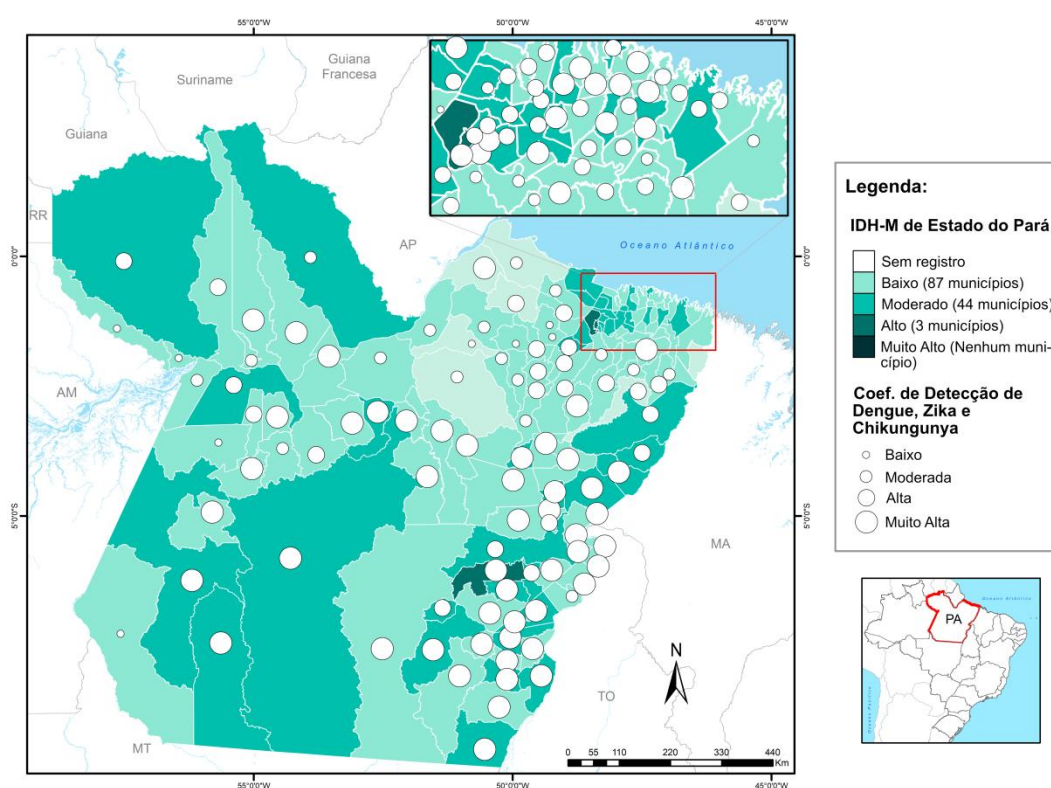
Com intuito de identificar os *clusters* locais, para as três arboviroses, foi gerado um mapa que expressou os resultados de LISA, onde, foi verificado que o mesmo foi significativo, podendo ser identificado claramente 2 *cluster's*, o primeiro é formado pelos CRS de Castanhal (3º CRS) e CRS de Capanema (4º CRS), o segundo é formado pelo CRS de Belém (1º CRS), CRS de Barcarena (6º CRS), CRS de Altamira (10º CRS), CRS de Marabá (11º CRS) e pelo CRS de Conceição do Araguaia (12º CRS) (Figura 9).

Figura 9 - Identificação local de cluster espacial de Dengue, Zika e Chikungunya, - nos municípios dos CRS's do estado do Pará, 2015 a 2022



A principal vantagem da utilização do modelo espacial, é a identificação de variáveis indicadoras do contexto socioeconômico, relacionadas com o desfecho de interesse. Conforme observado na figura 10, os CRSs compostos pelos municípios com melhores IDHM, apresentam alta incidência para os três arbovírus somados, bem como, os CRSs compostos por municípios com baixo IDHM também apresentam alta incidência, e isso pode ser explicado por fatores distintos.

Figura 10 - Distribuição espacial de Dengue, Zika e Chikungunya e IDHM, nos municípios dos CRSs do Estado do Pará, 2015 a 2022.



Para a evolução espaço-temporal dos casos notificados de dengue (2015-2022), zika (2016-2022) e chikungunya (2017-2022), foi gerada uma série histórica para cada arbovírus aqui estudado (Figura 11, 12 e 13). Às análises por ano e CRSs, evidenciam que houve predomínio de municípios com baixo risco em todos os anos, mas, quando a incidência é avaliada de forma global, esses resultados se modificam, conforme apresentado em parágrafos anteriores. Entretanto, nos anos de 2016 e 2017, houve aumento no número de CRSs com médio e alto risco. As CRS 1, 10, 11 e 12

foram as que apresentaram maior número de casos por município, classificados como de ‘moderado’ e ‘alto risco’.

Figura 11 - Série espaço-temporal de Dengue, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2015 a 2022.

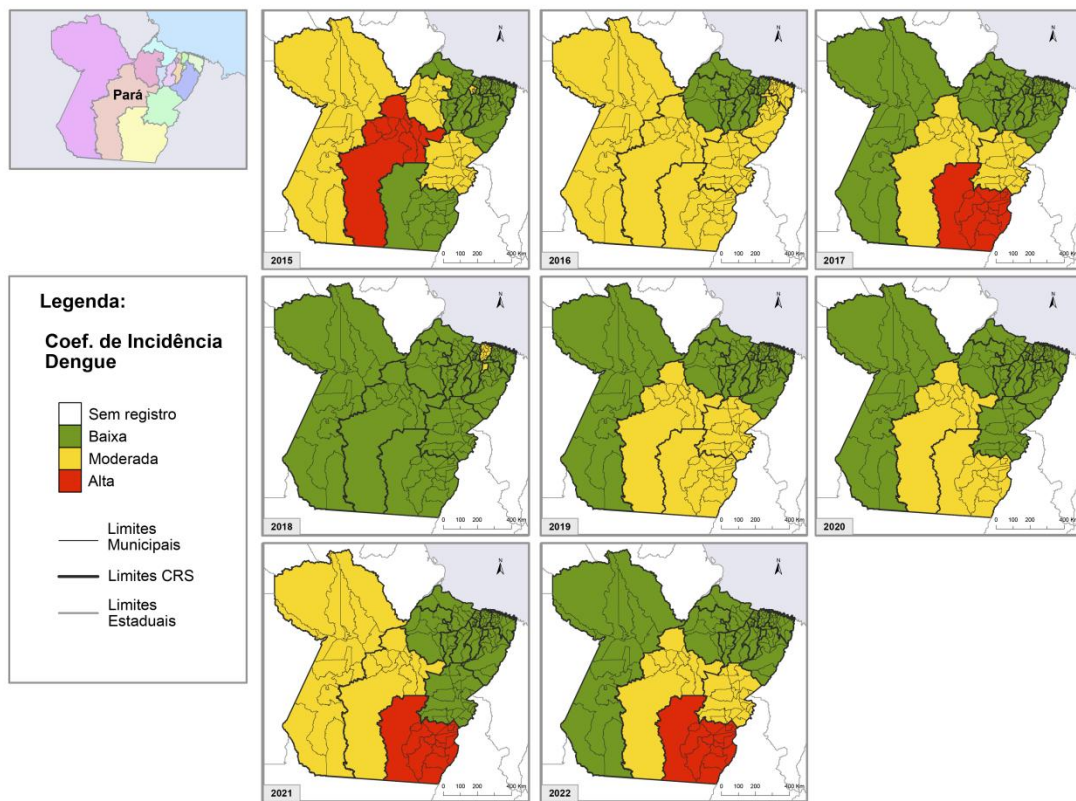


Figura 12 - Série espaço-temporal de Zika, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2016 a 2022.

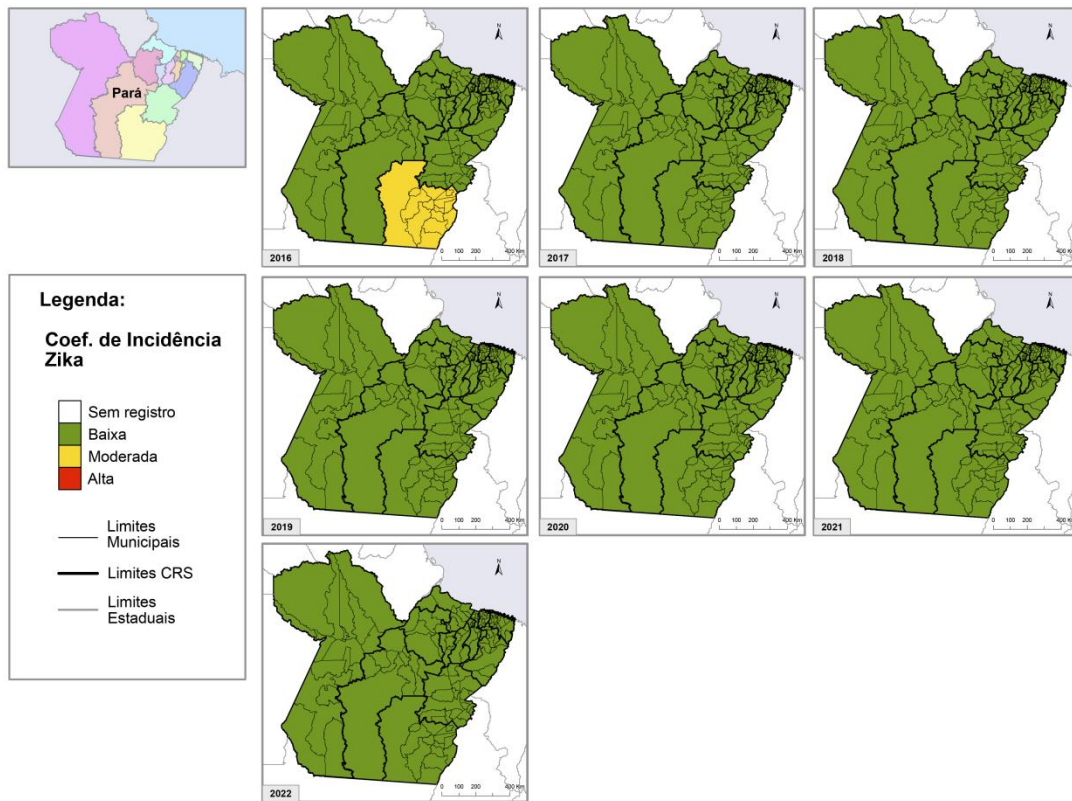
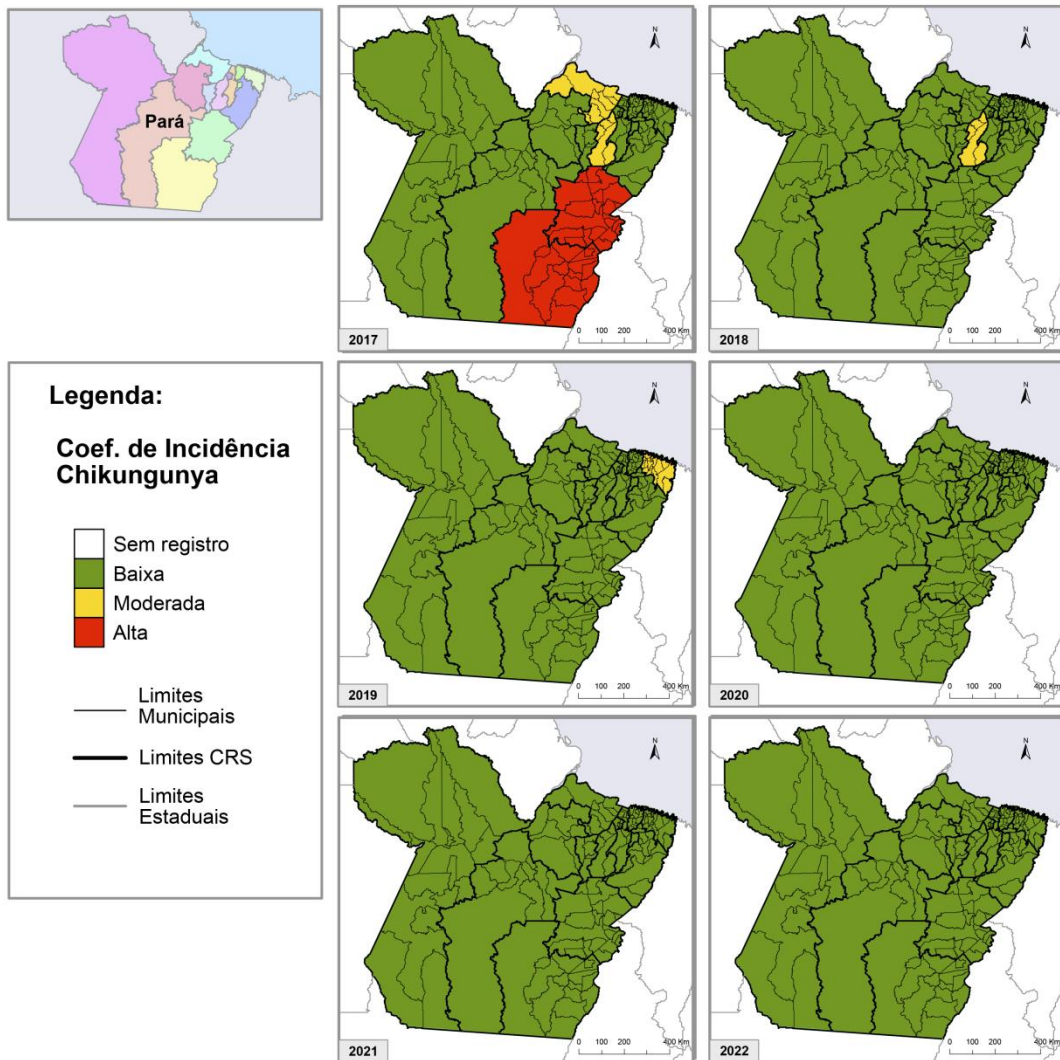


Figura 13 - Série espaço-temporal de Chikungunya, nos municípios dos Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, 2017 a 2022.



7. DISCUSSÃO

7.1 EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA

As condições existentes em regiões de vulnerabilidade social representam riscos para a saúde da população, visto que a saúde é um produto social, influenciada pelo espaço urbano, tornando as pessoas vulneráveis a surtos de doenças infecciosas e causadas por vetores, como as arboviroses, que têm sua presença relacionada às características ambientais existentes no local (MENDONÇA et al, 2009).

A análise das variáveis “sexo”, “raça/cor”, “grau de escolaridade” e “faixa etária” são de suma importância, pois favorece o entendimento das desigualdades sociais e necessidades da população, subsidiando assim, o planejamento de políticas públicas voltadas para grupos específicos (SILVA et al, 2020).

A fim de caracterizar o perfil epidemiológico de dengue, zika e chikungunya no Pará, é relevante analisar a variável sexo. Segundo Menezes e colaboradores (2021), 55,7% dos casos confirmados de dengue no Brasil, entre 2010 a 2019, pertenciam ao sexo feminino. Tal situação pode ser justificada tanto pela busca mais ativa desse grupo por serviços de saúde, quanto pela maior exposição das mulheres ao vetor, haja vista que, a maioria das transmissões de arboviroses ocorrem em ambiente domiciliar e peridomiciliar, e em nossa sociedade, o papel de cuidados com o lar é atribuído, em sua maioria, a mulheres, fazendo com que assim, passem mais tempo nos domicílios e seus arredores, do que os homens. Silva (2018), também obteve resultados semelhantes, quando analisada a distribuição por sexo dos casos de chikungunya, no Espírito Santo, onde, 66,9% dos casos foram notificados em mulheres. Esses estudos corroboram nossos achados, uma vez que dos 96.241 casos notificados, que possuíam a informação referente ao sexo, 56.832 casos foram classificados na variável “ sexo feminino”.

Na análise da faixa etária, o intervalo de idade mais atingido foi de “20 a 39 anos”, seguido por “40-59 anos”, resultados semelhantes foram encontrados em um estudo

realizado no estado do Maranhão, onde, a faixa etária mais acometida por chikungunya foi a de 21-40 anos, seguida pela 41-60 anos (COSTA et al, 2020).

Um estudo recente, mostrando os impactos econômicos e financeiros das arboviroses sobre o sistema de saúde e previdenciário no Brasil, mostrou que as doenças transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*, podem chegar a custar R\$ 3 bilhões anuais ao país, isto é, com gastos de internação, benefícios previdenciários e tratamento da doença. O estudo analisou dados de redes de saúde, aspectos previdenciários e perda de produtividade, por brasileiros em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, sob diagnóstico de arboviroses, entre os anos de 2001-2023. Como mencionado anteriormente, as faixas etárias que são mais acometidas por arboviroses, são justamente as que representam a maior força de trabalho do país (representam 53%), reforçando que medidas de controle e prevenção dessas doenças são de extrema relevância, tanto a nível de saúde pública, quanto a nível econômico (FARIAS; JUNIOR, 2021).

Outra variável que se associou com uma maior incidência de arboviroses, é o nível de escolaridade. Estudos sobre dengue em Minas Gerais (SILVA et al, 2019) e outro sobre Zika no Brasil (SILVA et al, 2022), mostraram maior percentual em indivíduos com “ensino médio completo”, semelhante ao resultados encontrados aqui. Isso pode estar relacionado ao fato de que maior escolaridade, possibilita maior renda e, podem resultar em maior mobilidade geográfica, seja a trabalho, passeios ou turismo, isso, conseqüentemente, pode gerar maior nível de exposição a diferentes ambientes com maior infestação do vetor (SILVA, 2019). Entretanto, maior nível de escolaridade, não necessariamente se reflita em maiores conhecimentos específicos sobre a transmissão de DENV, ZIKV e CHIKV. Um estudo realizado no México, relatou que a posse de conhecimento direcionado acerca do ciclo de transmissão das arboviroses, não só pode não resultar em menores incidências na população com um bom/regular grau de escolaridade, como não leva necessariamente a práticas de prevenção adequadas, especialmente em contextos onde as interações complexas entre determinantes ambientais e sociais aumentam a vulnerabilidade humana a doenças transmitidas por vetores (CAUSE, 2020). Uma outra hipótese proposta, é que pessoas

com maior escolaridade possuem maior acesso a meios de confirmação diagnóstica (SILVA, 2019). Embora, de modo geral, o nível de escolaridade da população brasileira, nos últimos anos, tenha aumentado, um estudo associando o nível de escolaridade e taxa de mortalidade por dengue no Brasil, observou um aumento nas taxas de mortalidade por dengue entre indivíduos com menor nível de escolaridade (GUIMARÃES et al, 2023). Por fim, esta variável apresentou alta porcentagem de “Ign/Branco”, ou seja, é um dado que tem sido negligenciado durante a notificação. Contudo, é importante conhecer esse aspecto do perfil socioeconômico, para que as ações de educação em saúde, levem em consideração a melhor forma de se comunicar com essa faixa da população, sobre a prevenção, cuidados e responsabilidade social (ALMEIDA, 2021).

Na variável raça/cor, os "pardos" representaram o maior grupo para os três arbovírus, o mesmo foi observado por Moura (2023), que relacionou esta predominância com o fato de que pessoas pardas, em sua maioria, vivem em condições de vulnerabilidade, pois, além de terem mais dificuldades no acesso aos serviços de saúde, também são maioria entre os que vivem em locais com falta de abastecimento de água e inadequado saneamento básico.

Quando se fala de fatores que contribuem para a manutenção do ciclo de arboviroses, alguns de grande relevância, são os que tratam das condições climáticas, no caso do estado do Pará, as médias de chuvas anuais estão próximas dos 2.000 mm, variando entre 1.600 mm e 1900 mm, e as médias de temperatura do ar anuais variam entre 24 e 26 °C, com umidade relativa do ar de aproximadamente 80% (FERREIRA FILHO et al, 2020). A saber, a temperatura ideal para o desenvolvimento das larvas varia entre 25-30 °C. Já a pluviosidade, além de aumentar os locais para o desenvolvimento das formas imaturas do vetor, gera condições ambientais favoráveis para o desenvolvimento de vetores adultos (GABRIEL et al, 2018). O *Aedes aegypti* está associado a doenças epidêmicas no Brasil, como febre amarela urbana, dengue e, mais recentemente, infecções pelos vírus chikungunya e zika. Portanto, informações sobre o nível de infestação de *Aedes aegypti* são fundamentais para a vigilância virológica (MONTEIRO et al, 2020).

Para finalizar esta seção, reforçando o que foi apresentado acima, reitera-se, que a desigualdade social é um cenário determinante para a transmissão e gravidade de doenças, devido às questões como renda, escolaridade, condições sanitárias e urbanização estarem relacionadas ao desenvolvimento e a forma como as doenças afetam os distintos grupos populacionais. No Brasil, os problemas de saneamento básico, as condições socioeconômicas desfavoráveis e à inadequação de infraestrutura básica das cidades, fornecem condições epidemiológicas para incidência de doenças transmissíveis de importância para a saúde pública. Esse cenário é especialmente preocupante em contextos urbanos de vulnerabilidade social. A precariedade das habitações e do saneamento ambiental em territórios vulneráveis estão intimamente relacionadas ao aparecimento de doenças transmissíveis e ao desenvolvimento de surtos e de epidemias (ALMEIDA, 2019).

7.2 ANÁLISE ESPACIAL

Ao analisar a dinâmica espaço-temporal da circulação de Dengue, Zika e Chikungunya em todo o estado do Pará, considerando seus 144 municípios distribuídos em 13 CRSs, durante os anos de 2015 a 2022, os resultados mostraram uma distribuição heterogênea das três doenças. Apesar do estado do Pará apresentar baixa densidade demográfica (com aproximadamente 6,9 hab./km²), dado a sua grande extensão, é importante notar que o 1º CRS e 11º CRS, que compõe *high-high cluster*, são os mais populosos do estado, apresentando população estimada em 1.978.620 e 1.148.807, respectivamente. Estudos como os de Dias e colaboradores (2024), Lopes, Nozawa e Linhares (2014) e Pereira (2023), já demonstraram existir um maior risco de transmissão de arboviroses em áreas com maior densidade populacional, corroborando nossos achados.

Foi também identificado um padrão espacial não homogêneo de dengue, zika e chikungunya, com formação clara de 2 *clusters*. Esse achado reforça a existência de diferentes ciclos de risco de adoecimento, além de características de desenvolvimento social. Os dois *clusters* são formados por municípios que compõem a Região

Metropolitana de Belém (1º, 3º e 6º CRS), e um dos *clusters* abrange municípios (CRS's 10,11,12) caracterizados economicamente por extrativismo de minerais e pecuária. Esses ciclos de riscos de adoecimento, podem ser explicados por vários aspectos, a saber, fatores sociais, ambientais ou climáticos. Um fator que pode contribuir para aumento da incidência de arbovírus, é que alguns municípios estão crescendo economicamente, e uma consequência do crescimento econômico é, o aumento do nível de deslocamento de pessoas, e um crescimento urbano desordenado pode ser gerado (PEREIRA, 2023).

O estudo apresentou distribuição de casos das três doenças por toda a extensão territorial do estado do Pará, com predomínio de municípios com baixo risco e moderado risco, quando avaliados individualmente e coletivamente (por CRS's) *versus* ano. Isso sugere que outros fatores, como hospedeiros suscetíveis, elevada e prolongada viremia, que aumentam as possibilidades de transmissão, a falta de vacinas como método profilático e a não existência de antivirais efetivos para o tratamento, podem ter contribuído para o aumento da distribuição espacial desses arbovírus. A ocorrência das três arboviroses, conjuntamente, esteve associada com a variável IDHM, sugerindo que os altos coeficientes de detecção de arboviroses estão associadas com as baixas condições socioeconômicas (FLAUZINO; SANTOS; OLIVEIRA, 2009; KIKUTI et al, 2015). Entretanto, Silva e colaboradores (2020) e Costa e colaboradores (2018), realizaram estudos nos estados da Paraíba e Maranhão, respectivamente, e mostraram que o IDHM teve correlação positiva com altos coeficientes de incidência por dengue. Esse resultado pode estar relacionado à melhor infraestrutura sanitária e acesso facilitado aos serviços de saúde, contribuindo para maior identificação e notificação dos casos. Corroborando nossos achados, pois também observamos uma grande detecção de casos de dengue, zika e chikungunya em alguns CRSs. Dando maior atenção aqui ao 1º CRS e 11º CRS, que possuem em sua composição os únicos três municípios com 'alto' IDHM em todo estado

8. CONCLUSÃO

Embora a cocirculação de dengue, zika e chikungunya no estado e a sua distribuição espaço-temporal seja heterogênea, foi possível observar um padrão de propagação, que acomete primeiro os grandes centros urbanos, seguida da propagação para as demais Regionais de Saúde.

A endemicidade de arboviroses é resultado de interações complexas entre vetores, determinantes socioambientais e comportamentos humanos. Para alcançar estratégias de controle de vetores eficazes, sustentáveis e éticas, é necessária uma abordagem mais integrada e contextualizada. Para a participação da comunidade, os gestores devem fazer mais do que apenas fornecer informações, às políticas públicas devem facilitar e encorajar as partes interessadas a assumir o controle de suas ações, por meio de estratégias adaptadas às condições, cultura e necessidades locais, pois, uma melhor compreensão dos fenômenos envolvidos na transmissão dos arbovírus pode contribuir para estudos de modelagem que embasem medidas de prevenção e controle duradouras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIROL, E. et al. Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. *Lancet Infect Dis*, v. 11, n. 2, p. 131-41, 2011.

ALMEIDA, L. et al. Distribuição dos casos de infecção por vírus Zika vírus (ZIKV) na Região Metropolitana de Maceió. *Revue Franco Brésilienne de Géographie*, v. 41, 2019.

ALMEIDA, S. et al . Análise da qualidade e oportunidade dos dados do sinan no enfrentamento à dengue: reflexões e contribuições para políticas públicas de saúde. *Práticas e Cuidado: Revista De Saúde Coletiva*, v. 2, 2021.

ALMEIDA; SILVA. Análise da ocorrência dos casos de dengue e sua relação com as condições socioambientais em espaços urbanos: os casos de João Pessoa, Cabedelo e Bayeux, no estado da Paraíba-Brasil. *Hygeia*, v. 14, n. 27, p. 56-79, 2018.

ANDERSON, R. Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses. In: Chambers, T. J; Monath, T. P. *The Flavivirus: structure, replication and evolution*, p. 229-274, 2003.

ARAÚJO, V. et al. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol*, v. 20, pp.205-216, 2017.

ARGENTINI, E. et al. The Italian 2017 Outbreak Chikungunya Virus Belongs to an Emerging Aedes albopictus–Adapted Virus Cluster Introduced From the Indian Subcontinent. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 6, n. 1, 2019.

AZEVEDO, R.; OLIVEIRA, C.; VASCONCELOS, P. Risco do chikungunya para o Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo , v. 49, n. 58, 2015.

BRASIL. Decreto Nº 7.508, de 28 de Junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Abordagens espaciais na saúde pública*. Brasília: BRASIL. Ministério da Saúde. *Dengue - Diagnóstico e manejo clínico, adulto e criança*. 5º Edição, Brasília, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença*. Brasília. Boletim Epidemiológico, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Brasília: FUNASA; 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 03. Boletim Epidemiológico, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 23 de 2018. Boletim Epidemiológico, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. Boletim Epidemiológico, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51, 2015. Boletim Epidemiológico, 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. Boletim Epidemiológico, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Boletim Epidemiológico, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2019. Boletim Epidemiológico, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Zika abordagem clínica na atenção básica. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2016b.

CAMARA, F. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. Rev Soc Bras Med Tropical, v. 40, n. 2, pp. 192-196, 2007.

CAPLAN, J.; KENNEDY, L.; NEUDECKER, C. Cholera deaths in Soho, London, 1854: Risk Terrain Modeling for epidemiological investigations. PLoS One, V. 15, N. 3, 2020.

CARNEIRO, E; SANTOS, R. Análise espacial aplicada na determinação de áreas de risco para algumas doenças endêmicas (Calazar, Dengue, Diarréia, DST. – Doenças

sexualmente transmissíveis e tuberculose), no bairro de Campo Limpo – Feira de Santana (BA). *Sitientibus*, v. 28, pp. 51-75, 2003.

CASSEB, S. Análises da expressão de microRNAs e da Proteína NS1 durante a infecção em células humanas pelo vírus dengue sorotipo 4. 2016. 77 f. Tese (Doutorado em Virologia) - Instituto Evandro Chagas, 2016.

CAUSE, R. et al. Emerging arboviruses (dengue, chikungunya, and Zika) in Southeastern Mexico: influence of socio-environmental determinants on knowledge and practices. *Cad. Saúde Pública*, v. 36, n. 6, 2020.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. "Dengue." *Epidemiology* (2010).
CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Travel Information. Atlanta, EUA. Disponível em: <<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>>. Acesso em: 06 set. 2022.

CLYDE, K.; KYLE, J; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host CNDSS. Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. Relatório Final da CNDSS, 2008.

CONSOLI, R.A.G.B. & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, 1994.

COSTA, A. et al. Análise do controle vetorial da dengue no sertão piauiense entre 2007 e 2011. *Cad. saúde colet.*, v. 24, n. 3, 2016.

COSTA, A. et al. Dengue e Chikungunya: Soroepidemiologia em usuários da Atenção Básica. *Revista de Enfermagem UPFE*, v.13, n.4, p. 1006-1014, 2020.

COSTA, S. et al. Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhão State, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop.* v.60, p. e62, 2018.

CUNHA, R.; TRINTA, K. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 112, n. 8, p. 523-531, 2017.
Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *Journal of Virology*, v. 80, n. 23, pp. 11418-11431, 2006.

DIAS, A. et al. Perfil epidemiológico da chikungunya no Tocantins de 2018 a 2022. *Ciências da Saúde*, v. 28, n. 135, 2024.

FABRI, A. Introdução e análise filogenética do Vírus Zika no estado do Rio de Janeiro. 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, 2018.

FARIAS, M.; JUNIOR, J. Vulnerabilidade social e Covid-19: considerações com base na terapia ocupacional social. *Cad. Bras. Ter. Ocup.*, v. 29, 2021.

FERREIRA FILHO, d. et al. Análise pluviométrica no estado do Pará: comparação entre dados obtidos de estações pluviométricas e do satélite GPCP. *Revista Brasileira de Climatologia*, v. 26, 2020.

FIRJAN. Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro. Avaliação dos impactos de arboviroses no ambiente ocupacional brasileiro. Disponível em: <<https://www.takeda.com/pt-br/>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

FLAUZINO, R.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 25, n. 5, p. 456–46, 2009.

GABRIEL, A. et al. Health impact assessment of the incidence of dengue associated with precipitation in the city of Ribeirão Preto, São Paulo. *Cad. saúde colet.* v. 26, n. 4, 2018.

GERARDIN, P. et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: The TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*, v. 9, n. 5, 2011.

GUIMARÃES, L. et al. Association between schooling and mortality rate from dengue in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, v. 39, n. 9, 2023.

GUZMAN, M.; HARRIS, E. Dengue. *The Lancet*, v. 385, pp. 453–65, 2015.

HALSTEAD, S. Travelling arboviruses: A historical perspective. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 30, 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas Municipais de Previdência Social. Disponível em: <<https://ces.ibge.gov.br/base-de-dados/metadados/mds/estatisticas-municipais-de-previdencia-social-emps.html>>. Acesso em: 1 ago. 2024.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy: 2023 Release*. 2023.

KHAN ACADEMY. A biologia do vírus Zika. Califórnia, EUA. Disponível em: <<https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/what-is-zika-virus>>. Acesso em: 06 set. 2022.

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

KIRBY, R; DELMELLE, E; EBERTH, J. Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. *Ann Epidemiol*, v. 27, n. 1, pp. 1-9, 2017.

KOCH, T. Commentary: Nobody loves a critic: Edmund A Parkes and John Snow's cholera. *International Journal of Epidemiology*, v. 42, p. 1553-1559, 2013.

KUHN, VR. et al. Structure of dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, v. 108, pp.717–725, 2002.

LARAS, K. et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 99, n. 2, p. 128-41, 2005.

LIENHARDT, C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev*, v. 23, n. 2, p. 288-301, 2001.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, v.5, n.3, 2014.

MANIMUNDA S. et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, v. 104, n. 6, p. 392-9, 2010.

MARCIANO, L. Caracterização epidemiológica e geográfica da hanseníase em município hiperendêmico do Brasil. 85 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual Paulista, 2015.

MEDEIROS, D.; VASCONCELOS, P. Is the brazilian diverse environment is a crib for the emergence and maintenance of exotic arboviruses?. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, v. 91, 2019.

MEHTA, R. et al. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*, v.28, n. 3, 2018.

MELO, E.; MATHIAS, T. Spatial Distribution and Self-Correlation of Mother and Child Health Indicators in the State of Paraná, Brazil, Brasil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 18, n. 6, 2010.

MENDONÇA, F.; SOUZA, A.; DUTRA, D. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. *Soc. nat.*, v. 21, n. 3, 2009.

MENEZES, A. et al. Epidemiological profile of dengue in Brazil between 2010 and 2019. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 13047–13058, 2021.

MESSINA, J. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Cell Press*, v. 22, n. 3, pp. 138-146, 2014.

Ministério da Saúde; 2006. Capítulo 2, Sistemas de informações geográficas em
MONTEIRO, F. et al. Prevalence of dengue, Zika and chikungunya viruses in *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae) in a medium-sized city, Amazon, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop.*, v. 62, 2020.

MOURA, E. Perfil epidemiológico e análise temporal da febre chikungunya em idosos no estado de Pernambuco. 2023. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Pernambuco, 2023.

MUÑOZ, L. et al. Emerging Viral Infections and Their Impact on the Global Burden of Neurological Disease. *Semin Neurol*, v. 38, n. 2, pp. 163-175, 2018.

NEIDERUD, C. How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infect Ecol Epidemiol*, v. 5, 2015.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Dengue - Global situation. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Zika virus. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara fim de Emergência de Saúde Pública Internacional, mas diz que resposta ao zika e suas consequências deve continuar, Brasília, DF. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5297:oms-declara-fim-de-emergencia-de-saude-publica-internacional-mas-diz-que-resposta-ao-zika-e-suas-consequencias-deve-continuar&Itemid=812>. Acesso em: 06 set. 2022.

PASTORINO, B. et al. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African Strain. *J Med Virol*, v. 74, n. 2, p.277-82, 2004.

PEREIRA, E. Análise da dinâmica espaço-temporal das arboviroses em níveis municipal e intraurbano no Maranhão, Nordeste do Brasil, 2015-2019. 2023. 142 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2023.

PINHO, A. Diagnóstico e caracterização molecular do vírus dengue circulante na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. 2013. 76 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal da Bahia, 2013.

PINTO, T. Expressão e purificação da proteína E3 do vírus chikungunya (CHIKV). 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Universidade Nova de Lisboa, 2013.

PIOVEZAN, R. Vigilância Entomológica e Estudos sobre a Dengue no interior do Estado de São Paulo, Brasil. 2016. 123 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, 2016.

POWERS, A. ; LOGUE, C. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*, v. 88, n. 9, p. 2363-77, 2007.

RICO-MENDONZA, A. et al. Co-circulation of dengue, chikungunya, and Zika viruses in Colombia from 2008 to 2018. *Rev Panam Salud Publica*, v. 7, n. 49, 2019.

ROBBIANI, D. et al. Risk of Zika microcephaly correlates with features of maternal antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, v. 216, n. 8, 2019.

RODRIGUES, N. et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. *PLoS ONE*, v. 11, n. 11, 2016.

SHEHU, N. et al. Pathogenesis, diagnostic challenges and treatment of zika virus disease in resource-limited settings. *Niger Postgrad Med J.*, v. 25, n. 2, p. 67-72, 2018.

SIB. Swiss Institute of Bioinformatics. Zika virus. Lausanne, Suíça. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/6756?outline=all_by_species>. Acesso em: 06 set. 2019.

SILVA, A. et al. Informação sobre dengue entre usuários da estratégia saúde da família. *Biológicas & Saúde*, v. 9, n. 29, 2019.

SILVA, B. et al. Perfil epidemiológico de Zika no Brasil: estudo ecológico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 8, p.54990–55001, 2022.

SILVA, E. et al. Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e sua relação com fatores socioambientais no estado da Paraíba, Brasil, 2007-2016. *Saúde Debate*, v. 44, n. 125, p. 465-477, 2020.

SILVA, M. et al. Perfil das arboviroses Dengue, Chikungunya e Zikano Distrito Sanitário III do município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Rev. Bras. de Meio Ambiente*, v.9, n.1, 2021.

SILVA, N. et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 27, n. 3, p. 1-10, 2018.

SILVA, T. et al. Aspectos epidemiológicos da Chikungunya no Estado do Espírito Santo, Brasil, 2014 a 2017. *Revista Guará*, v. 6, n. 9, 2018.

SRIKIATKHACHORN, A.; KELLEY, J. F. Endothelial cells in dengue hemorrhagic fever. *Antiviral Research*, v. 109, p. 160-170, 2014.

VAISHNAVI, G.; DUAN, B.; REID, P. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses*, v. 9, n. 12, 2017.

VASCONCELOS, P.F.C. et al. Dengue. In: LEÃO, R.N.Q. *Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia*. Belém: Samauma, 2013. cap. 25, 511-530.