

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARCUS VINÍCIUS SALVADOR CLIPES

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DOS CASOS DE CHIKUNGUNYA NO ESPÍRITO
SANTO ENTRE 2018 E 2020: UM ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS**

VITÓRIA, ES

2023

MARCUS VINÍCIUS SALVADOR CLIPES

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DOS CASOS DE CHIKUNGUNYA NO ESPÍRITO
SANTO ENTRE 2018 E 2020: UM ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Crispim Cerutti Junior

VITÓRIA, ES

2023

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

- C636a Clipes, Marcus Vinícius Salvador, 1990-
Análise espaço-temporal dos casos de Chikungunya no Espírito Santo entre 2018 e 2020: um estudo dos fatores associados / Marcus Vinícius Salvador Clipes. - 2023.
77 f. : il.
- Orientador: Crispim Cerutti Júnior.
Coorientador: Creuza Rachel Vicente.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.
1. Epidemiologia. 2. Chikungunya. 3. Análise espacial (Estatística). I. Cerutti Júnior, Crispim. II. Vicente, Creuza Rachel. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Ata da sessão de defesa de Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, do discente Marcus Vinicius Salvador Clípes, candidato(a) ao título de Mestre(a) em Doenças Infecciosas, realizada às quatorze horas do dia vinte e quatro de outubro do ano dois mil e vinte e três, por webconferência. O presidente da Banca, Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituídos pelos Doutores, Pablo Medeiros Jabor (Instituto Jones dos Santos Neves), Carlos Graeff Teixeira (UFES). Em seguida, cedeu a palavra ao candidato que em 40 minutos apresentou a sua dissertação intitulada "ANÁLISE ESPAÇO – TEMPORAL DOS CASOS DE CHIKUNGUNYA NO ESPÍRITO SANTO ENTRE 2018 E 2020: UM ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS". Terminada a apresentação do aluno, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a dissertação havia sido APROVADA e que o(a) aluno(a) deve providenciar dentro do período de um mês a versão final. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e eu, Perlyson Pires de Carvalho, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, lavrei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, vinte e quatro de outubro do ano dois mil e vinte e três.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
 Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Prof. Dr. Pablo Medeiros Jabor
 Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
 Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Marcus Vinicius Salvador Clípes
 Discente

Vitória, 24 de outubro de 2023.





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO

O(a) mestrando(a) Marcus Vinicius Salvador Clipes apresentou a tese intitulada "ANÁLISE ESPAÇO – TEMPORAL DOS CASOS DE CHIKUNGUNYA NO ESPÍRITO SANTO ENTRE 2018 E 2020: UM ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS" em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu aprovar () reprovar a dissertação habilitando Marcus Vinicius Salvador Clipes a obter o Grau de Mestre(a) em Doenças Infecciosas.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Vitória, 24 de outubro de 2023.

Prof. Dr. Pablo Medeiros Jabor
Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

REGISTRO DE JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DO CANDIDATO
AO GRAU DE MESTRE PELO PPGDI/UFES.

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado intitulada "ANÁLISE ESPAÇO – TEMPORAL DOS CASOS DE CHIKUNGUNYA NO ESPÍRITO SANTO ENTRE 2018 E 2020: UM ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS" elaborada por Marcus Vinícius Salvador Clipes, candidato(a) ao Grau de Mestre em Doenças Infecciosas, recomendou, após apresentação da Dissertação, realizada no dia 24 de outubro de 2023, que a mesma seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

Reprovada

Os membros da Comissão deverão indicar a natureza de sua decisão através de sua assinatura na coluna apropriada que segue:

Aprovada

Marcus Vinícius Salvador Clipes

Reprovada





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Prof. Dr. Pablo Medeiros Jabor
Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno



AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por tudo.

Agradeço à minha esposa Lilyan, por ser minha companheira em todos os momentos, me apoiando diariamente durante esta difícil caminhada, cuidando de todos os detalhes com o carinho e perfeccionismo que só ela é capaz, tornando todo o processo muito mais agradável, mesmo ao custo de muito trabalho e paciência. Por me entender e aturar os meus defeitos. Cada pequeno ato de cuidado e parceria foi fundamental para este resultado.

Ao meu filho Mateus, por me mostrar o sentido da vida.

Aos meus pais Marcos e Lucimere, por abdicarem de tanto para me prover uma educação de qualidade, sempre com uma leveza que hoje, mais do que nunca, vejo como é difícil ser mantida. Agradeço também por todo o apoio incondicional em toda a minha vida.

À minha irmã Esther e meu sobrinho Rafael por todo o apoio e amor demonstrado.

Aos meus sogros José Carlos e Roselene e minha cunhada Pollyanna por me receberem como um membro da família, ajudando nos desafios do dia-a-dia.

Ao meu grande amigo Marciell e meu afilhado Miguel e minha prima Maira, por sempre me apoiarem e estarem presentes, mesmo à distância.

Ao professor orientador Crispim, por responder ao meu chamado no início de tudo, mesmo quando vinha de um tempo sem estudar e mesmo sem me conhecer, por nunca colocar obstáculos, e ao contrário, sempre propor soluções, além de atender atenciosamente todas as ligações e e-mails.

À professora Rachel pela ajuda sempre que foi necessário em discussões e por toda a consultoria na realização da análise espacial, a qual não seria viável sem ela.

Ao NEVE/SESA/ES, em especial à Dra. Theresa, pela ajuda na disponibilização dos dados.

Aos professores pelo conhecimento dispensado no decorrer do curso e a todos os profissionais que trabalham no PPGDI, por promoverem educação de qualidade.

RESUMO

Introdução: A Chikungunya (CHIK) é uma doença febril causada pelo Chikungunya virus (CHIKV), um Alphavirus de ampla distribuição. O CHIKV é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*. A CHIK foi primeiramente evidenciada e identificada no ano de 1953, na Tanzânia, e, desde 2014, são relatados casos autóctones no Brasil. Clinicamente, a CHIK é caracterizada por febre intensa e repentina, astenia, cefaleia, erupções cutâneas e dores articulares, as quais podem perdurar por meses, trazendo prejuízos no âmbito da saúde pública e da qualidade de vida para os afetados. Embora a mortalidade seja baixa, há uma alta morbidade relacionada à doença. É importante conhecer os determinantes sociais e ambientais relacionados à CHIK, de modo que se possa traçar estratégias de controle e mitigação da doença. **Objetivo:** Descrever as características sociais e demográficas dos indivíduos acometidos por Chikungunya (CHIK) no estado do Espírito Santo e verificar a associação entre tais variáveis e a incidência da doença. **Métodos:** Estudo transversal com utilização de dados temporais, espaciais e sociodemográficos de indivíduos com diagnóstico confirmado de CHIK no estado do Espírito Santo, Brasil, entre 2018 e 2020. A incidência mensal de CHIK foi calculada. A distribuição espacial foi verificada anualmente com mapas de riscos relativos por município e por *clusters* de municípios. Em relação à análise estatística, o método do qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis sexo, raça, escolaridade e faixa etária e a presença da doença. **Resultados:** No período e área analisados, foi observada uma epidemia de CHIK no ano de 2020, com incidência de 2.198,2 casos por milhão de habitantes. As regiões sul e central apresentaram risco de ocorrência de CHIK cinco vezes maior que as demais regiões no ano epidêmico. Mulheres (*odds ratio* - OR 1,65; Intervalo de Confiança - IC 95% 1,58-1,72), negros (OR 1,22; IC 95% 1,13-1,33), indivíduos com menos de 11 anos de estudo (OR 1,48; IC 95% 1,37-1,61) e idosos (OR 7,49; IC 95% 6,53-8,59) foram os grupos que apresentaram maior risco da doença, com significância estatística. **Conclusão:** A CHIK se apresenta como um problema de saúde pública emergente no Brasil desde sua introdução em 2014. A suscetibilidade da população e a ampla distribuição dos vetores possibilitam a dispersão do vírus pelo território nacional. O Espírito Santo apresentou uma importante epidemia em 2020, possivelmente

relacionada a surtos em estados vizinhos. A população de risco deve ser priorizada no atendimento de saúde, dado o potencial de morbidade desta doença.

Palavras-chave: Febre Chikungunya; Epidemiologia; Determinantes epidemiológicos.

ABSTRACT

Introdução: Chikungunya (CHIK) is a febrile illness caused by the Chikungunya virus (CHIKV), a global-wide distributed Alphavirus. The transmission of CHIKV occurs by the bites of female *Aedes* vector mosquitoes. CHIK was first evidenced and identified in 1953 in Tanzania. In Brazil, there have been autochthonous cases reported since 2014. Clinically, CHIK manifests itself by intense and sudden fever, followed by fatigue, headache, skin rash, and arthralgia, which can last for weeks to months, with consequences regarding public health and the quality of life for those affected. Although mortality is low, there are substantial morbid effects related to the disease. An understanding of the social and environmental determinants related to CHIK is crucial to establish disease control and mitigation strategies. **Objective:** This study aims to describe the social and demographic characteristics of individuals affected by Chikungunya (CHIK) in Espírito Santo state, evaluating their association with the disease incidence. **Methods:** We performed a cross-sectional study to describe temporal, spatial, and sociodemographic data of individuals with a confirmed diagnosis of CHIK in Espírito Santo state, Brazil, from 2018 to 2020. The analysis included monthly incidence calculation. The data processing regarding the annual spatial distribution resulted in the construction of maps disclosing the relative risks by each municipality and the distribution of clusters. Statistical analysis through the chi-square test indicated associations between sex, race, education, and age with the disease occurrence. **Results:** During the period and through the area analyzed, a CHIK epidemic occurred in 2020, with 2,198.2 cases per million inhabitants incidence. Southern and central regions harbored a risk five times higher than the others in the epidemic region. Women (odds ratio - OR 1.65; 95% Confidence Interval - CI 1.58-1.72), afro descendants (OR 1.22; 95% CI 1.13-1.33), individuals with less than 11 years of education (OR 1.48; 95% CI 1.37-1.61), and elders (OR 7.49; 95% CI 6.53-8.59) had the highest risk for the disease occurrence, a difference statistically significant. **Conclusion:** CHIK stands as an emerging public health problem in Brazil since its introduction in 2014. The population susceptibility and the broad vector distribution facilitate the virus dispersion through the country's territory. Espírito Santo suffered a substantial epidemic in 2020, possibly related to outbreaks in neighboring

states. The population under risk should be prioritized in health care, considering the morbidity potential of the disease.

Keywords: Chikungunya fever; Epidemiology; Epidemiologic determinants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do vírus Chikungunya

Figura 2 – Ciclos de emergência de arbovírus

Figura 3 – Tempo de realização dos testes diagnósticos, de acordo com os dias de infecção

Figura 4 – Incidência de Chikungunya no estado do Espírito Santo (casos confirmados por milhão de habitantes) no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020.

Figura 5 – Mapa de risco relativo referente à confirmação de casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo, por município

Figura 6 – Mapa de risco relativo de casos confirmados de Chikungunya aglomerados em clusters, estado do Espírito Santo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência absoluta e Taxa de Incidência de Chikungunya por variável sociodemográfica

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES – anti-inflamatórios não esteroidais

AR – artrite reumatoide

BHK-21 – células de rim de hamster neonato, do inglês Baby hamster kidney-21

CHIKV – Vírus Chikungunya

CHIK – Febre Chikungunya

DENV-2 – sorotipo 2 do vírus da dengue

DMARDS - antirreumáticos modificadores da doença

ECSA - Vírus Chikungunya linhagem Leste/Centro/Sul África

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ET – Eficiência de transmissão

HeLa – células Henrietta Lacks

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICEPI – Instituto Capixaba de ensino e pesquisa

IDH – Índice de desenvolvimento humano

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IOL - Vírus Chikungunya linhagem Oceano Índico

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

PCR – reação de cadeia da polimerase

PNH – Primatas não-humanos

PRNT - teste de neutralização por redução de placas

qRT-PCR - Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase em tempo real

RNA – Ácido ribonucleico

RR – Risco relativo

RT-PCR - Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase

SARS-CoV-2 – coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SFV - Vírus da Floresta de Semliki

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS – Sistema Único de Saúde

TI – Taxa de incidência

WA – Vírus Chikungunya linhagem África Ocidental

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 21 |
| 2.1 Agente etiológico..... | 21 |
| 2.2 Chikungunya no mundo | 22 |
| 2.3 Chikungunya nas Américas..... | 24 |
| 2.4 Chikungunya no Brasil | 24 |
| 2.5 Transmissão..... | 25 |
| 2.6 Sinais Clínicos e Sintomas..... | 27 |
| 2.7 Diagnóstico | 29 |
| 2.8 Vacinas e tratamento | 30 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 33 |
| 4 OBJETIVOS..... | 34 |
| 4.1 Objetivo geral..... | 34 |
| 4.2 Objetivos específicos | 34 |
| 5 MÉTODOS | 35 |
| 5.1 Fonte de dados e abrangência..... | 35 |
| 5.2 Critérios de inclusão e exclusão..... | 35 |
| 5.3 Variáveis de interesse | 35 |
| 5.4 Análise dos dados..... | 36 |
| 5.5 Considerações éticas..... | 37 |
| 6 RESULTADOS..... | 38 |
| 7 DISCUSSÃO | 45 |
| 8 CONCLUSÕES | 48 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 49 |
| ANEXOS | 56 |
| Anexo 1 – Ficha de notificação de dengue e febre de Chikungunya | 56 |

| | |
|--|-----------|
| APÊNDICE A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA | 58 |
| APÊNDICE B – ARTIGO | 62 |

1 INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um arbovírus da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus* (MOHAN et al., 2010). Os vetores capazes de realizar a transmissão em seres humanos são os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A doença causada por esse vírus, a Chikungunya (CHIK), foi inicialmente descrita e evidenciada em 1953 na Tanzânia (ROBINSON, 1955). A sintomatologia é observada após um período de incubação médio de três dias e se caracteriza tipicamente por febre superior a 39°C (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012), com astenia intensa, artralgia, mialgia, cefaleia e erupção cutânea (MOLONEY et al., 2014; TAUBITZ et al., 2007). Logo após o início da febre, ocorrem mialgias e artralgias graves, potencialmente incapacitantes, normalmente simétricas e localizadas nos membros. Assim é caracterizada a fase crônica, que pode perdurar meses a anos (HOCHEDÉZ et al., 2006).

Análises filogenéticas indicam que o CHIKV se originou na África há mais de 500 anos (VOLK et al., 2010) e que uma linhagem comum se separou em dois ramos distintos, denominados África Ocidental (WA) e África Oriental/Central/Sul (ECSA) (POWERS et al., 2000). Cepas da linhagem ECSA se espalharam repetidamente para novas regiões, causando significativas epidemias urbanas em diversos países da África e da Ásia. Em decorrência da circulação do vírus nessas áreas, houve uma evolução independente da linhagem ECSA para um genótipo asiático distinto, o que causou numerosos surtos de doença CHIKV em tal região (VOLK et al., 2010).

Em setembro de 2014, foi detectado o primeiro caso com transmissão autóctone no Brasil, no estado do Amapá (NUNES et al., 2015). Nesse mesmo mês, foi detectado um surto em Feira de Santana, Bahia. Devido a fatores de risco, como a ampla distribuição de vetores das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (HONÓRIO et al., 2009), o alto fluxo de viajantes e a susceptibilidade da população, foi evidenciada a vulnerabilidade do Brasil para potenciais epidemias de Chikungunya (HONÓRIO et al., 2015). Desde então, estratégias têm sido adotadas no sentido de prevenir e conter epidemias no âmbito da saúde pública (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, 2014). Entretanto, os anos subsequentes foram marcados por um aumento na dispersão dos casos pelo território nacional, além do estabelecimento de um padrão de transmissão endêmica (YAKOB, 2022).

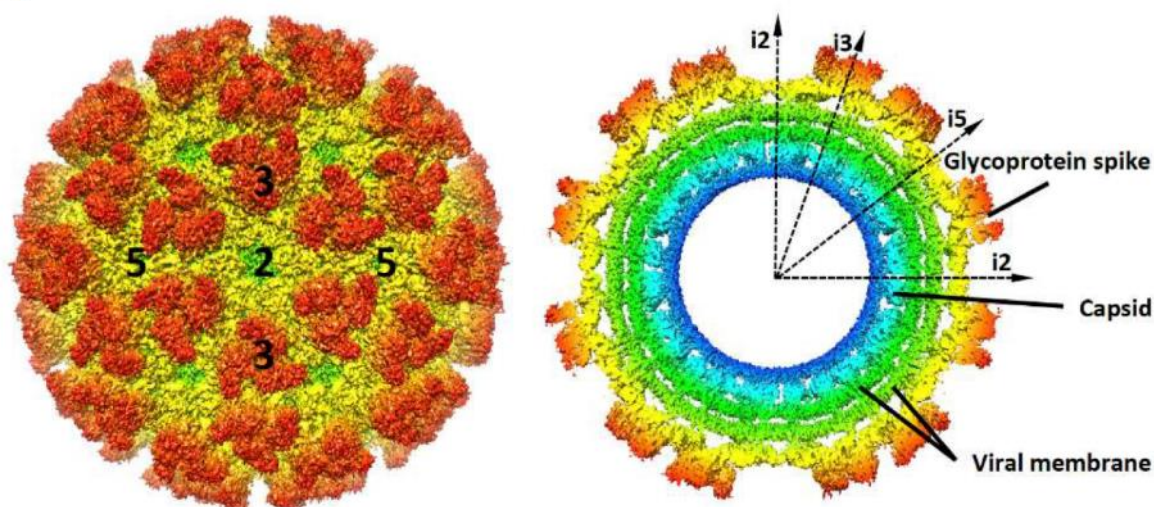
Considerando a característica crônica da artralgia apresentada pela infecção por CHIK, com pacientes chegando a apresentar dores articulares 36 meses após a infecção inicial (SCHILTE et al., 2013), devem ser levados em conta não só os prejuízos à saúde pública oriundos de sua alta morbidade, mas também os laborais. Existem poucos estudos sobre a maneira pela qual fatores sociais, demográficos e ambientais podem interferir na suscetibilidade a surtos epidêmicos de Chikungunya no Brasil, menos ainda no estado do Espírito Santo. Neste sentido, o amplo conhecimento dos fatores associados à ocorrência de casos pode auxiliar na elaboração das estratégias de prevenção e controle a serem empregadas pelas autoridades de saúde, além de suscitar hipóteses que possam ser testadas com a finalidade de aumentar a compreensão relativa à transmissão da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Agente etiológico

Chikungunya (CHIK), ou febre Chikungunya, é uma doença causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV). O CHIKV é um patógeno da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus* (MOHAN et al., 2010). Os *Alphavirus* são vírus de RNA de cadeia simples com sentido positivo e seu vírion possui um tamanho médio de 70 nm de diâmetro, com massa molecular de 52×10^3 KDa. É composto por unidades repetidas das glicoproteínas transmembrana E1 e E2, um capsídeo ou proteína do nucleocapsídeo (C), uma bicamada lipídica derivada do hospedeiro e uma única molécula de RNA do genoma. Os componentes proteicos do vírion estão arranjados como uma rede icosaédrica, com 240 cópias de cada subunidade. Essas subunidades interagem umas com as outras para formar uma estrutura rígida de membrana, em uma relação direta entre a glicoproteína E2 e a proteína do capsídeo. A bicamada lipídica é derivada da membrana plasmática do hospedeiro e é enriquecida em colesterol e esfingolípídeos, moléculas necessárias para entrada e brotamento. Dentro da bicamada, o capsídeo envolve o RNA do genoma e forma uma casca icosaédrica. O genoma de RNA é composto por cerca de 11-12 Kb e contém duas regiões principais: uma 5' não codificante e uma codificante para a síntese de polipeptídeos virais. O material genético codifica um único polipeptídeo que é clivado em quatro proteínas não estruturais (nsP1-4) e cinco proteínas estruturais (capsídeo, E3, E2, 6K e E1). As proteínas estruturais são responsáveis pela entrada do vírus na célula hospedeira, a formação do capsídeo e a interação com o sistema imunológico do hospedeiro. As proteínas não estruturais são responsáveis pela replicação e pela transcrição do genoma viral (GRIFFIN D. E., 2013).

Figura 1 - Estrutura do vírus Chikungunya



Fonte: adaptado de Jin, 2019.

2.2 Chikungunya no mundo

O CHIKV é definido como arbovírus em virtude de sua transmissão vetorial por artrópodes do gênero *Aedes*, espécies *A. aegypti* e *A. albopictus*. A CHIK foi inicialmente descrita em 1952 e 1953, após a ocorrência de uma epidemia no planalto de Makonde, na província meridional de Tanganyika, Tanzânia. Era clinicamente similar à dengue, porém apresentava diferenças clínicas relacionadas ao acometimento peculiar das articulações e ao início súbito, elementos que não haviam sido relatados anteriormente na área em apreço e nenhum habitante se recordava de uma epidemia semelhante. Devido às fortes dores articulares, os habitantes locais atribuíram o nome Chikungunya à doença, o qual significa "aquele que se dobra". O surto apresentou rápida expansão, envolvendo 60 a 80 por cento da população em cada aldeia dentro de um período de 2 a 3 semanas após o seu início (ROBINSON, 1955). O CHIKV foi isolado laboratorialmente pela primeira vez em um paciente com artrite intensa atingido nesse surto, em 1953 (GRIFFIN D. E., 2013). Entretanto, análises filogenéticas indicam que o CHIKV se originou na África há mais de 500 anos (VOLK et al., 2010), e uma linhagem comum separou-se em dois ramos distintos, denominados África Ocidental (WA) e África Oriental/Central/Sul (ECSA) (POWERS et al., 2000). As cepas WA têm sido associadas principalmente à transmissão enzoótica e a pequenos surtos focais de doenças humanas em países localizados na África Ocidental (POWERS; LOGUE, 2007). Em contraste, cepas da linhagem ECSA

se espalharam repetidamente para novas regiões, causando significativas epidemias urbanas. Estima-se que o primeiro surgimento de uma cepa ECSA fora da África tenha ocorrido entre os anos de 1879 e 1956, na Ásia (VOLK et al., 2010). Em decorrência da circulação do vírus nesta área, houve uma evolução independente da linhagem ECSA para um genótipo asiático distinto, que causou numerosos surtos na região.

A história da disseminação da Chikungunya no planeta é marcada por um importante evento em 2004, quando um surto envolvendo outro progenitor da linhagem ECSA iniciou-se na costa do Quênia (SERGON et al., 2007). No ano de 2005, houve dispersão do CHIKV para várias ilhas do Oceano Índico, onde causou epidemias com altas taxas de ataque, envolvendo milhões de pessoas. O evento epidêmico mais estudado dessa região foi o das Ilhas Reunião, entre 2005 e 2006. Os sistemas de vigilância epidemiológica estimaram que 266.000 casos ocorreram em tal surto (RENAULT et al., 2008), em uma população total de 787.386 habitantes. Sequenciamentos genéticos de isolados de CHIKV envolvidos neste surto revelaram uma transição do aminoácido alanina para valina na posição 226 da glicoproteína E1 (SCHUFFENECKER et al., 2006). Uma mutação semelhante ocorrida no Vírus da Floresta de Semliki (SFV) resultou na capacidade daquele patógeno de infectar o *A. albopictus*. Desta forma, acredita-se que tal mutação tenha resultado na mesma capacidade para o CHIKV (TRAORE-LAMIZANA et al., 1999). Este fato foi fundamental para o surto das Ilhas Reunião, uma vez que o *A. albopictus* é o vetor principal na região e o *A. aegypti* é incomum na ilha (LEE; CHU, 2015). A hipótese da mutação na glicoproteína E1 é fortalecida por estudos experimentais (TSETSARKIN et al., 2007) e observacionais, com a substituição do genótipo de CHIKV por aquele com a mutação em áreas de domínio do *A. albopictus* na África e na Ásia (DE LAMBALLERIE et al., 2008). O estabelecimento do vírus nas ilhas do Oceano Índico resultou em uma nova linhagem, a do Oceano Índico (IOL) (VOLK et al., 2010).

O estabelecimento de um novo vetor com capacidade de transmissão do CHIKV ampliou a área provável de dispersão da doença. Com efeito, nos anos seguintes aos surtos epidêmicos da região do Oceano Índico, diversos surtos foram detectados na Ásia, nas Américas e na Europa, com transmissão local ocorrendo na Itália e na França, originada de viajantes infectados que se dirigiram para estas regiões, nas quais há a presença do *A. albopictus* (GRANDADAM et al., 2011; PHADUNGSOMBAT et al., 2020; REZZA et al., 2007).

2.3 Chikungunya nas Américas

Entre 1827 e 1828, uma doença semelhante à CHIK foi descrita na Ilha de St. Thomas, no Caribe, a qual posteriormente afetou Nova Orleans, Louisiana e parte da Carolina do Sul, nos Estados Unidos (HALSTEAD, 2015). A condição se caracterizava como uma doença febril com artrite e exantema cutâneo, acometendo, em rápida sucessão, quase todos os indivíduos em uma população de cerca de 12.000 habitantes (DICKSON, 1839). Apesar da ausência de identificação laboratorial do patógeno, acredita-se que essas evidências clínicas, somadas a observações epidemiológicas, demonstrem que a epidemia foi causada pelo CHIKV.

Em dezembro de 2013, a Organização Mundial de Saúde relatou a primeira transmissão local confirmada de CHIKV nas Américas, na ilha caribenha de Saint Martin (FISCHER; STAPLES, 2014). Com efeito, naquele mesmo ano, ocorreu disseminação de casos, com transmissão autóctone em vários outros países do Caribe (Guiana Francesa, Martinica, Guadalupe, República Dominicana, São Bartolomeu e Ilhas Virgens Britânicas) e, em janeiro de 2014, os primeiros casos foram detectados na região continental da América Central, em El Salvador. De acordo com os boletins da Organização Pan Americana de Saúde, o CHIKV foi relacionado a 350.580 casos suspeitos cumulativos nas Américas entre dezembro de 2013 e a semana 28 de 2014, com predomínio na região do Caribe. Foram registrados 21 óbitos como consequência da CHIK nesse período inicial. Na semana 29, foram registrados os primeiros casos autóctones confirmados na América do Norte (Estados Unidos da América) e na América do Sul (Venezuela) (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2014). Até 2017, 45 países e territórios das Américas haviam registrado casos autóctones de CHIK. Com o estabelecimento dos ciclos endêmicos na região, em 2022, o Brasil passou a figurar como o epicentro de casos no continente, representando, naquele ano, 97,8% dos casos de CHIK de toda a América. (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2023).

2.4 Chikungunya no Brasil

Casos importados, alguns deles virêmicos, surgiram no Brasil desde junho de 2014 (NUNES et al., 2015). Em setembro daquele ano, foi detectado o primeiro caso com transmissão autóctone no país, no estado do Amapá. Nesse mesmo mês, foi detectado um surto de CHIKV em Feira de Santana, Bahia. O Ministério da Saúde do Brasil informou que, em 2015, até a semana epidemiológica 15 (de 4 de janeiro a 18

de abril), foram notificados 3.135 casos suspeitos (transmissão autóctone) de febre Chikungunya nos estados do Amapá e da Bahia, dos quais 1.688 foram confirmados, cinco por critérios laboratoriais e 1.683 por critérios clínico-epidemiológicos. Foi detectado o genótipo asiático do CHIKV no Amapá, assim como no Caribe, enquanto, na Bahia, foi encontrado um genótipo da linhagem ECSA (NUNES et al., 2015).

Alguns fatores podem ser indicados como condicionantes para a expansão da Chikungunya no Brasil, entre os quais se destaca o modelo de crescimento econômico implementado no país, caracterizado pelo crescimento desordenado dos centros urbanos com déficits no setor de infraestrutura, principalmente no que diz respeito ao abastecimento regular e contínuo de água e à coleta e ao destino adequado dos resíduos sólidos. A expansão da indústria de materiais não biodegradáveis e as condições climáticas favoráveis à dispersão dos vetores (HONÓRIO et al., 2009), agravadas pelo aquecimento global, conduzem a um cenário que impede a erradicação do mosquito transmissor, restando medidas de mitigação dos danos causados pela doença (BRASIL, 2014).

Desta forma, a partir de 2018, o Brasil estabeleceu-se como o epicentro das transmissões de CHIK nas Américas. No período cumulativo de 2018 a 2022, mais de 99% dos casos confirmados do continente foram notificados no Brasil. Este período marcou o estabelecimento de um padrão endêmico de transmissões do CHIKV no país (YAKOB, 2022). As regiões Nordeste e Sudeste foram as mais afetadas, com variação do estado da federação predominante a cada ano. No que diz respeito à distribuição mensal, os meses de abril a julho compreenderam a maioria dos casos em relação ao restante do ano.

2.5 Transmissão

A transmissão do CHIKV ocorre principalmente através da picada de mosquitos do gênero *Aedes* (subgênero *Stegomyia*) infectado (SILVA, 2017). Contudo, a transmissão materno-fetal pode ocorrer intraparto, o que resulta em altas taxas de morbidade infantil (GÉRARDIN, 2014). Historicamente, o CHIKV tem sido endêmico em regiões tropicais e subtropicais da África Subsaariana e do Sudeste Asiático, onde existem dois ciclos distintos de transmissão do CHIKV (DIALLO, 2012).

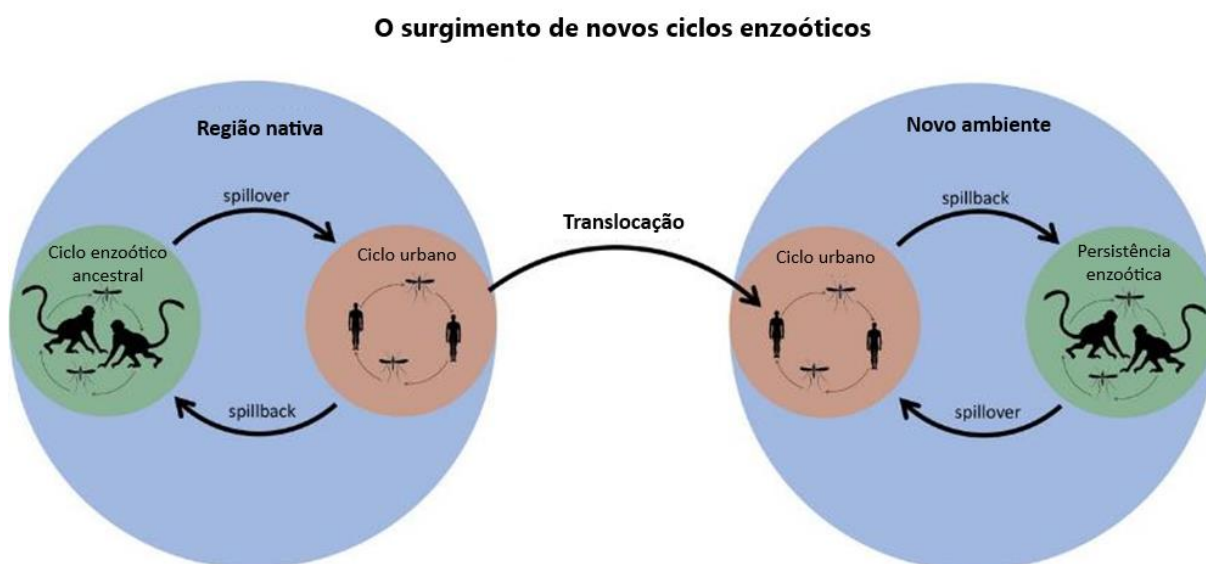
A transmissão do CHIKV é sustentada por dois ciclos: silvestre e urbano. Nos ciclos enzoóticos, há transmissão estável entre vetores e animais silvestres. Em *habitats*

florestais da África Subsaariana, a transmissão do CHIKV foi documentada envolvendo várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes*, com primatas não humanos (PNH) e possivelmente outros vertebrados servindo como hospedeiros (TSETSARKIN; CHEN; WEAVER, 2016). *Aedes (Diceromyia) furcifer*, *A. (Diceromyia) taylori*, *A. (Stegomyia) africanus* e *A. (Stegomyia) luteocephalus* são algumas espécies de vetores importantes no continente africano ((DIALLO et al., 2012; JUPP et al., 1981; MCINTOSH et al., 1964). Com base em estudos de soroprevalência, os principais PNH apontados como importantes na amplificação enzoótica do CHIKV são os macacos verdes africanos, os babuínos e os macacos patas (MONLUN et al., 1993; TSETSARKIN; CHEN; WEAVER, 2016). Humanos podem inserir-se neste ambiente e serem infectados pelo mosquito, ocasionando pequenos ciclos locais ou transportando o vírus para o ambiente urbano, fenômeno conhecido como *spillover*. O ciclo urbano é estabelecido quando o vírus circula na comunidade em que existam indivíduos suscetíveis e vetores. Em relação aos vetores inseridos nos ciclos urbanos, cabe destacar a subespécie antropofílica *A. aegypti aegypti*, que possui uma preferência por recipientes de água artificiais como locais de oviposição e humanos como fonte de sangue (DIALLO et al., 2012). A migração humana levou ao estabelecimento desta subespécie na maioria das regiões tropicais e subtropicais do mundo, possibilitando que ela servisse como o principal vetor global de CHIKV. O *A. aegypti aegypti* evoluiu convergentemente da forma ancestral zoofílica (*A. aegypti formosus*) (POWELL; TABACHNICK, 2013). O deslocamento de indivíduos de uma área com transmissão para outra área urbana com presença do vetor caracteriza o fenômeno da translocação, responsável pela dispersão do vírus nos variados territórios e continentes. Uma vez estabelecido o ciclo urbano, o trânsito de seres humanos da cidade para ambientes selvagens pode levar ao estabelecimento ou reestabelecimento de ciclos enzoóticos, fenômeno conhecido como *spillback*.

Semelhantemente ao que ocorre com o *A. aegypti*, porém mais recentemente, o *A. albopictus* estendeu seu alcance da Ásia para zonas tropicais e temperadas das Américas, da África e da Europa (GRATZ, 2004; MEDLOCK et al., 2012; SMITH, 1956). No Brasil, o *A. albopictus* foi identificado pela primeira vez no ano de 1986, pelo Laboratório de Entomologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FORATTINI, 1986). Desde então, esta espécie tem sido identificada em todas as regiões do Brasil, destacadamente nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul. O *A.*

aegypti é o vetor primário da transmissão do CHIKV no Brasil devido à sua forte característica hematófaga e urbana, porém esta espécie e o *A. albopictus* são simpátricas, ou seja, coexistem nas mesmas regiões geográficas. Soma-se, a isso, a alta competência de transmissão (ET) do CHIKV, tanto pelo *A. aegypti*, como pelo *A. albopictus*, na faixa dos 42%. Em comparação à ET de 5 a 10% do DENV-2 e de 9 a 20% do ZIKV, verifica-se um alto potencial de transmissibilidade do CHIKV no Brasil (PEREIRA-DOS-SANTOS et al., 2020). A alta distribuição dos vetores nos ambientes urbano, semi-urbano e silvestre contribuem para a manutenção do CHIKV e a emergência periódica de eventos epidêmicos.

Figura 2 - Ciclos de emergência de arbovírus



Fonte: Guth et al, 2020.

2.6 Sinais Clínicos e Sintomas

No que diz respeito às manifestações clínicas, é importante destacar que a CHIK se diferencia das demais arboviroses pela baixa proporção de casos assintomáticos, na faixa de 15% (BROUARD et al., 2008). A CHIK é tipicamente uma doença febril de início agudo, caracterizada por astenia intensa, artralgia, mialgia, cefaleia e erupção cutânea (TAUBITZ et al., 2007). O início abrupto da febre segue um período médio de incubação de três dias, variando de 1 a 12 dias (MOLONEY et al., 2014). A temperatura corporal geralmente é superior a 39°C quando a febre está presente (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012). A intensidade da infecção aguda

e da viremia estão associadas. A infecção aguda geralmente dura uma semana, tempo em que a viremia termina e os anticorpos IgM tornam-se detectáveis (THIBERVILLE et al., 2013). Logo após o início da febre, ocorrem mialgias e artralguas intensas, potencialmente incapacitantes, o que caracteriza a fase subaguda, que tem duração de até três meses (HOCHEDÉZ et al., 2006). Os pacientes apresentam dor articular geralmente simétrica e, em 90% dos casos, localizada tanto nos braços quanto nas pernas (WEAVER; LECUIT, 2015). Os sintomas estão quase sempre presentes nas grandes articulações e, em menor grau, nas pequenas articulações e na coluna vertebral (SCHILTE et al., 2013). Edema periarticular e artrite aguda também podem ocorrer, em particular nas articulações interfalângianas, nos punhos e nos tornozelos, havendo, ainda, dor ao longo das inserções ligamentares (RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016). Quando os sintomas persistem por mais de três meses, instala-se a fase crônica.

A erupção cutânea ocorre em 20 a 80% dos casos de CHIK. É tipicamente maculopapular e localizada no tronco, mas também pode atingir a face e envolver os braços e as pernas, as plantas dos pés e as palmas das mãos (JAVELLE et al., 2014). Complicações raras podem ocorrer durante a fase aguda, incluindo conjuntivite, uveíte, iridociclite e retinite, que normalmente se resolvem espontaneamente.

Pacientes com CHIK grave, que requerem hospitalização, tendem a ser mais velhos e ter condições coexistentes, como distúrbios cardiovasculares, neurológicos ou respiratórios ou acometimento por diabetes, que são fatores de risco independentes para doença grave (JAVELLE et al., 2014). A CHIK grave pode se manifestar como encefalopatia e encefalite, miocardite, hepatite e falência de múltiplos órgãos (WEAVER; LECUIT, 2015). Essas formas raras podem ser fatais. As complicações hemorrágicas são raras e devem levar à consideração de diagnósticos alternativos, especialmente uma coinfeção pelo vírus da dengue, no caso do Brasil.

Os recém-nascidos são outro grupo de risco para infecção grave associada a sinais neurológicos. Apesar de infecção fetal ser extremamente rara, a transmissão intraparto é comum, podendo chegar a 50% dos neonatos nascidos de mães virêmicas, o que leva a doença grave e a encefalopatia na metade dos casos e resulta em sequelas neurológicas a longo prazo (TORRES et al., 2016). Foi relatado que bebês com infecção perinatal apresentam um quociente de desenvolvimento mediano

mais baixo aos dois anos de idade quando comparados a controles não infectados (GÉRARDIN et al., 2014).

2.7 Diagnóstico

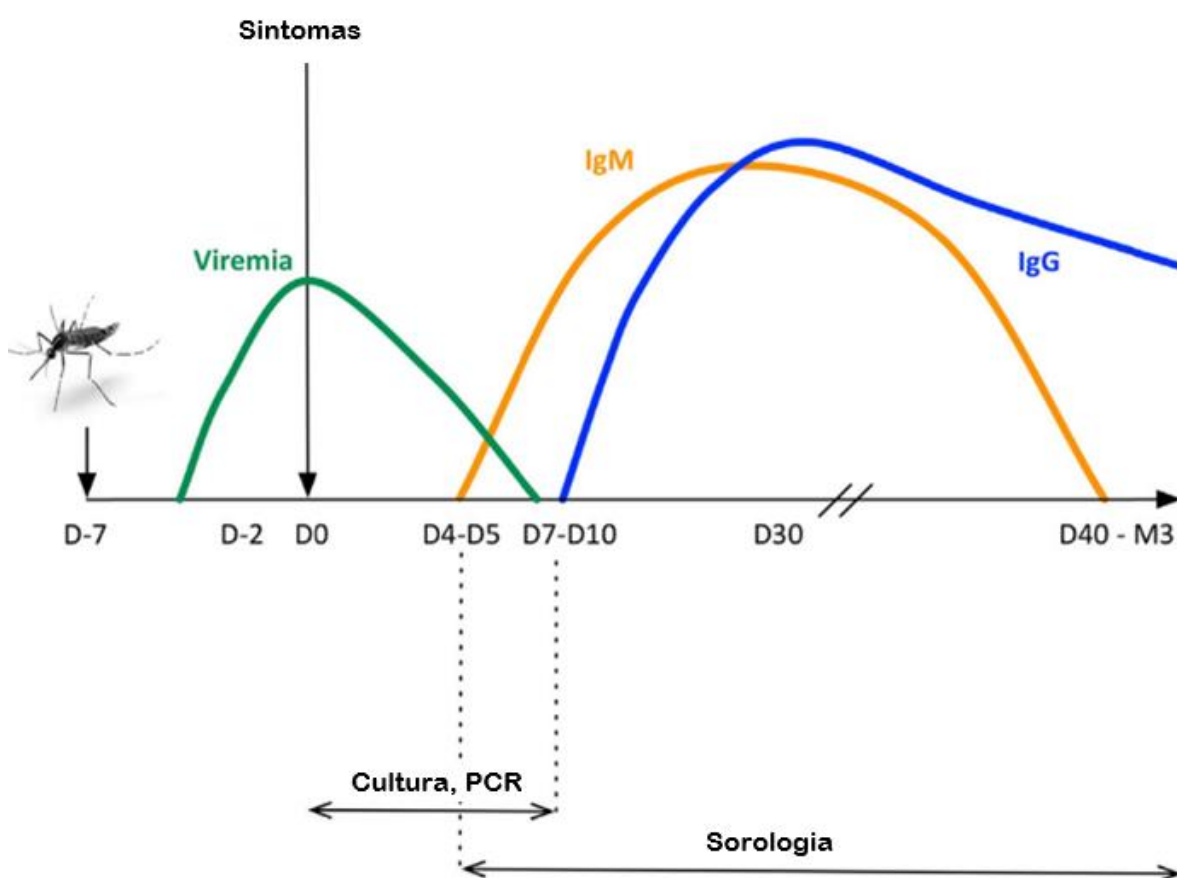
O diagnóstico laboratorial específico do Chikungunya, no contexto brasileiro, é realizado por pesquisa do RNA viral (PCR), isolamento viral, pesquisa de anticorpos específicos (ELISA) ou teste de neutralização por redução de placas (PRNT). A Figura 3 demonstra os tempos de detecção do vírus e dos anticorpos em relação aos dias de aparecimento dos sintomas. A pesquisa do RNA viral (RT-PCR e qRT-PCR) proporciona um diagnóstico rápido e sensível, que permite detectar o ácido nucleico viral. As técnicas moleculares se baseiam na amplificação do material genético do vírus e posterior identificação. Devem ser realizadas até, aproximadamente, o oitavo dia após o aparecimento dos sintomas. Esta é uma técnica importante no diagnóstico precoce da infecção, porém sem utilidade a partir do oitavo dia de sintomas. Os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos para o CHIKV do tipo IgM ou IgG, que são produzidos como resposta do organismo suscetível ao agente etiológico. Os anticorpos do tipo IgM podem ser evidenciados a partir do segundo dia após o aparecimento dos sintomas (sendo o período mais indicado para essa investigação sorológica aquele que se inicia no quinto dia), e do tipo IgG, detectados a partir do sexto dia (BRASIL, 2017). Pesquisas de anticorpos, especialmente IgG, têm a limitação de não evidenciarem o patógeno. Desta forma, não necessariamente detectam a infecção ativa, podendo tratar-se de anticorpos desenvolvidos a partir de uma infecção prévia. Portanto, esse método diagnóstico deve sempre ser avaliado em conjunto com a história clínica do paciente.

O teste de neutralização por redução de placas (PRNT) detecta anticorpos IgM e IgG específicos do CHIKV e é recomendado como exame confirmatório de testes ELISA positivos, considerando-se a reatividade cruzada com o Vírus da Floresta Semliki (SFV). Porém, trata-se de uma técnica laboriosa e, por isso, não é frequentemente utilizada na rotina (BRASIL, 2014) .

O isolamento do vírus pode ser realizado em mosquitos coletados no campo ou em amostras de soro na fase aguda (≤ 8 dias). O soro obtido de sangue total colhido durante a primeira semana de doença deve ser inoculado em uma linhagem de células sensíveis ou em camundongos. O CHIKV produzirá efeitos citopáticos típicos dentro

de três dias após a inoculação em uma variedade de linhagens de células, incluindo Vero, BHK-21, e HeLa. Esse método apresenta alto custo e é trabalhoso, o que impossibilita a sua utilização sistemática em surtos. Além disso, o isolamento do vírus só pode ser realizado em laboratórios com nível de segurança biológica 3 para reduzir o risco de transmissão viral, o que limita ainda mais a sua utilização na rotina (BRASIL, 2014) .

Figura 3 - Tempo de realização dos testes diagnósticos, de acordo com os dias de infecção pelo vírus Chikungunya.



Fonte: Simon, 2015, adaptado.

2.8 Vacinas e tratamento

Até o presente momento, não há vacinas disponíveis, nem medicamento licenciado, para limitar a replicação do CHIKV e melhorar o resultado clínico. É importante ressaltar que uma vacina contra o CHIKV precisa ser econômica, fácil de manusear e fácil de transportar, permitindo assim que os países em desenvolvimento possam

custear uma campanha de vacinação em massa. Existem algumas vacinas candidatas contra CHIKV em desenvolvimento pré-clínico, incluindo uma de vírus inteiro inativado (KUMAR; SUDEEP; ARANKALLE, 2012), uma quimérica do vírus da encefalite equina e do CHIKV (WANG et al., 2011), uma de vetor viral de adenovírus recombinante (LÓPEZ-CAMACHO et al., 2019) e uma de partícula semelhante a vírus (ZHAO et al., 2021). Entretanto, a candidata mais promissora é a VLA1553, uma vacina de vírus vivo atenuado. No ano de 2022, foram concluídos os estudos de fase 3 em humanos, os quais foram bem sucedidos, demonstrando 98,9% de soroproteção um mês após a aplicação. A imunogenicidade se manteve com o tempo, com 96,3% de soroproteção após seis meses de aplicação (U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2022). Atualmente a VLA1553 está sob análise para aprovação pela FDA.

Mais recentemente, após a autorização do uso emergencial de vacinas de mRNA durante a pandemia de SARS-CoV-2, ensaios clínicos de imunógenos baseados nesta tecnologia têm sido avaliados (DE LIMA CAVALCANTI et al., 2022).

Não há medicamento licenciado para limitar a replicação do CHIKV e melhorar o resultado clínico. Assim, a terapia utilizada é a de suporte sintomático, hidratação e repouso. Cada tipo de dor requer uma intervenção, de acordo com a evolução da doença e as características do paciente. Na fase aguda, são utilizados analgésicos, sendo recomendados, no Brasil, a dipirona e o paracetamol (BRASIL, 2017). Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) não são recomendados nos primeiros 14 dias da doença devido ao risco de potencializar efeitos anticoagulantes, levando a complicações hemorrágicas. Em caso de dor refratária aos analgésicos comuns, são indicados a codeína e o tramadol, com as devidas precauções com relação à idade e a doenças crônicas. Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar componente de dor neuropática associada à dor articular, que não responderá aos analgésicos habituais. Nestes casos, são indicadas a amitriptilina e a gabapentina (BRASIL, 2017). Como a artralgia persistente do CHIKV compartilha algumas semelhanças clínicas com a artrite reumatoide (AR), alguns medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) são amplamente empregados, como metotrexato e hidroxicloroquina, mas eles têm eficácia limitada (BOUQUILLARD; COMBE, 2009). A utilização da hidroxicloroquina é preferencial no âmbito do SUS em relação ao metotrexato, porém sua administração é indicada por períodos de poucos meses (BRASIL, 2017).

Muitos antivirais diferentes têm sido investigados como potenciais elementos terapêuticos contra o CHIKV. Diferentes abordagens foram empregadas por vários grupos de pesquisa para identificar tanto novos medicamentos antivirais potenciais, quanto medicamentos existentes que possam inibir a replicação do vírus. Entretanto, nenhum deles apresentou resultados satisfatórios *in vivo*, o que leva a comunidade científica a aguardar que novos estudos sejam estabelecidos no sentido de avaliar a aptidão clínica de uma droga antiviral eficaz para o tratamento da CHIK. (BATTISTI; URBAN; LANGER, 2021; HUCKE; BUGERT, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

A Chikungunya representa um problema de saúde pública relativamente novo no estado do Espírito Santo. Os primeiros casos foram registrados no ano de 2017, tendo as notificações aumentado em frequência desde então. Foi registrado um aumento de 378,2% no número de notificações de casos de Chikungunya no ano de 2020 em relação a 2019, segundo dados de Boletins Epidemiológicos da Secretaria de Estado da Saúde (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO, 2023). Considerando-se que aproximadamente 5% dos pacientes acometidos por Chikungunya desenvolvem artrite reumatoide, além de dores musculoesqueléticas, devem ser levados em conta não só os prejuízos à saúde pública oriundos de sua alta morbidade, mas também laborais, uma vez que essa doença pode ser incapacitante por um período de meses até anos. Existem poucos estudos sobre fatores sociais, demográficos e ambientais específicos no estado do Espírito Santo que possam ser úteis no planejamento de intervenções voltadas aos surtos epidêmicos de Chikungunya. Neste sentido, o amplo conhecimento dos fatores associados à ocorrência de casos pode auxiliar na elaboração das estratégias de prevenção e controle a serem empregadas pelas autoridades de saúde.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever as características da transmissão do vírus Chikungunya no estado do Espírito Santo para subsidiar as necessárias ações de prevenção e controle.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Analisar a progressão espaço-temporal da Chikungunya no estado do Espírito Santo.

4.2.2 Detectar aglomerados espaciais de casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo.

4.2.3 Identificar e avaliar a associação de características sociodemográficas nos indivíduos acometidos por Chikungunya no estado do Espírito Santo.

5 MÉTODOS

5.1 Fonte de dados e abrangência

O presente estudo teve como base o estado do Espírito Santo, Brasil, durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020. Foram utilizados dados de notificação do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e do e-SUS Vigilância em Saúde, em colaboração com o Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde. A vigilância utiliza os relatórios com informações sobre os agravos de saúde, elaborados a partir das fichas de notificação das Instituições de Saúde.

O Espírito Santo está localizado em uma região geográfica tropical, propensa à proliferação de mosquitos *A. aegypti*. O estado possui uma área de 46.074 km², uma população de 3.833.486 pessoas em 2021 e um IDH de 0,74.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos, na análise, os casos confirmados de Chikungunya nas bases de dados dos sistemas de notificação SINAN e e-SUS Vigilância em Saúde do período e da área de estudo. Objetivamente, foram incluídos os casos em que o campo “Classificação Final” (correspondente ao item 62 da ficha de notificação de dengue e Chikungunya, anexo 1) estivesse preenchido como “Chikungunya” e o campo “Critério” (item 63, anexo 1) estivesse preenchido como “confirmado por critério laboratorial” ou “confirmado por critério clínico-epidemiológico”.

Foram excluídos os casos com notificação incompleta.

5.3 Variáveis de interesse

As características dos indivíduos acometidos foram verificadas quanto às variáveis distribuição espacial, sexo, raça, escolaridade e faixa etária.

A distribuição espacial foi elaborada a partir dos dados incluídos nas bases de dados, no campo “município de residência”. Os casos de cada município foram agrupados mensalmente no decorrer dos anos de análise. Foram obtidas as coordenadas do centróide de cada município para análise espacial.

As faixas etárias foram resumidas em quatro grupos: 0 a 9 anos (crianças), 10 a 19 anos (adolescentes), 20 a 59 anos (adultos) e a partir de 60 anos (idosos) (VICENTE

et al., 2017). A escolaridade foi resumida naqueles com até 11 anos de estudo (ensino médio completo) e naqueles com mais de 11 anos de estudo.

5.4 Análise dos dados

Os dados foram analisados em três níveis: distribuição de incidência ao longo do tempo, distribuição espacial e análise estatística de variáveis sociodemográficas.

A distribuição da incidência ao longo do tempo foi apresentada como série cronológica simples, tendo como variável independente os meses dos anos e, como variável dependente, o coeficiente de incidência por 1.000.000 de habitantes.

A distribuição espacial foi representada por duas séries de mapas, ambas compostas pelas análises nos anos de 2018, 2019 e 2020. A primeira série de mapas mostra os riscos relativos (RR) dos municípios que compõem o estado.

Os RR de infecção por CHIK foram calculados como definido por Kulldorff (KULLDORFF, 2015), por meio do *software* SatScan versão 10.0.2. O cálculo do RR é definido pela seguinte fórmula:

$$RR = \frac{n/E[n]}{(N - n)/(E[N] - E[n])} = \frac{n/E[n]}{(N - n)/(N - E[n])}$$

n = número de casos no cluster

$E[n]$ = número esperado de casos no cluster

N = número total de casos

$E[N]$ = número esperado de casos em toda a região de análise

O RR pode ser definido como um valor que representa a probabilidade de uma área apresentar um evento em relação às demais áreas da extensão territorial estudada, sendo uma probabilidade maior que as demais quando o valor do RR é maior que 1 e menor que as demais quando o RR é menor que 1 (KULLDORFF, 2015). A segunda série de mapas mostra o resultado da análise de *clusters* de municípios quantificada em risco relativo, utilizando o *software* SatScan. A estatística de varredura de Kulldorff considera a população da área de análise, o número de casos e o tempo em que esses casos ocorreram. O modelo estatístico utilizado foi o discreto de Poisson. Sob a hipótese nula, o número esperado de casos na janela analisada é proporcional ao tamanho de sua população. Já a hipótese alternativa, é de que existe um alto ou baixo

risco no interior da janela em comparação ao exterior. A janela com a máxima verossimilhança é o aglomerado mais provável, ou seja, o *cluster* que tem a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso. Um valor de 'p' é atribuído a este cluster. Foram incluídos, na representação visual, somente os *clusters* estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Os mapas de risco relativo e de *clusters* foram construídos com o auxílio do programa QGIS, versão 3.28.

As variáveis sociodemográficas foram analisadas estatisticamente por meio do teste de qui-quadrado de Pearson. Foram comparadas as frequências de ocorrência de Chikungunya considerando cada variável frente às frequências populacionais. As análises foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS, versão 20 (IBM).

5.5 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde/UFES, com o objetivo de resguardar a população avaliada quanto aos aspectos éticos (APÊNDICE A). O estudo também foi avaliado pelo ICEPi (Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde), vinculado ao governo do estado do Espírito Santo, quanto à disponibilidade de fornecimento de informações de bancos de dados sob domínio da Secretaria de Estado da Saúde.

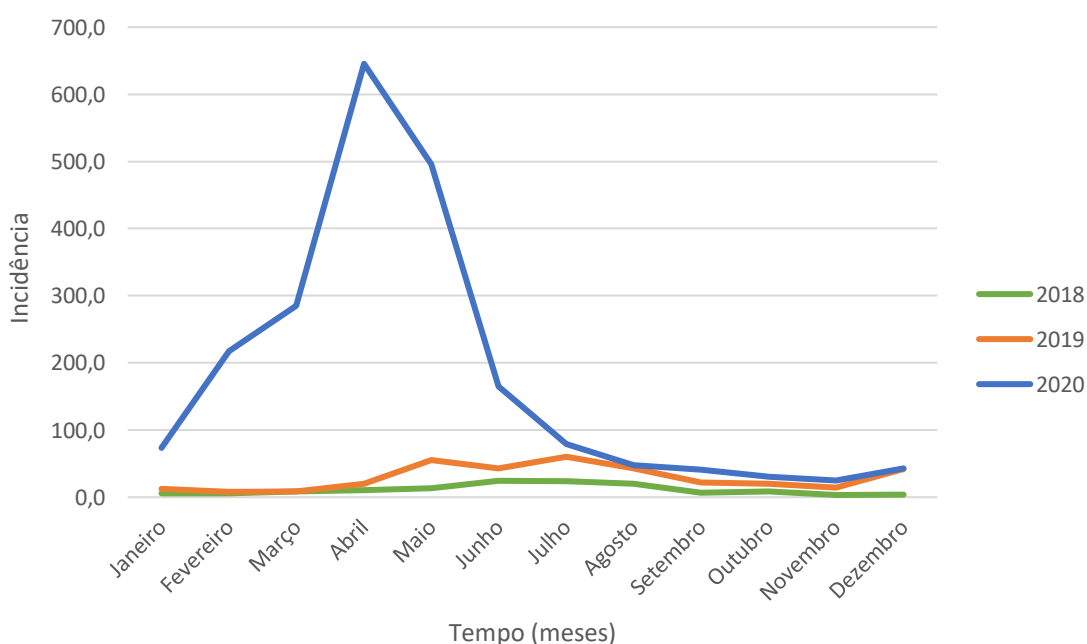
6 RESULTADOS

A distribuição temporal dos casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo no período de 2018 a 2020 está apresentada na Figura 1. De modo geral, observa-se uma baixa incidência nos anos de 2018 e 2019, quando comparados ao ano de 2020. O ano de 2018 apresentou 536 casos confirmados e uma incidência acumulada de 134,9 casos por milhão de habitantes. O mês com maior número de casos foi junho, com 97 casos.

No ano de 2019, foram notificados 1399 casos confirmados, resultando em uma incidência de 352,2 casos por milhão de habitantes. O mês de julho apresentou a incidência máxima no ano, com 60,2 casos por milhão de habitantes.

O ano de 2020 apresentou 2.198,2 casos de Chikungunya por milhão de habitantes. A incidência ficou acima dos 100 casos por milhão de habitantes entre os meses de fevereiro e junho desse ano, com destaque para o mês de abril, quando se observou incidência de 645,4. Entre agosto e dezembro, a incidência não superou 50 casos por milhão de habitantes.

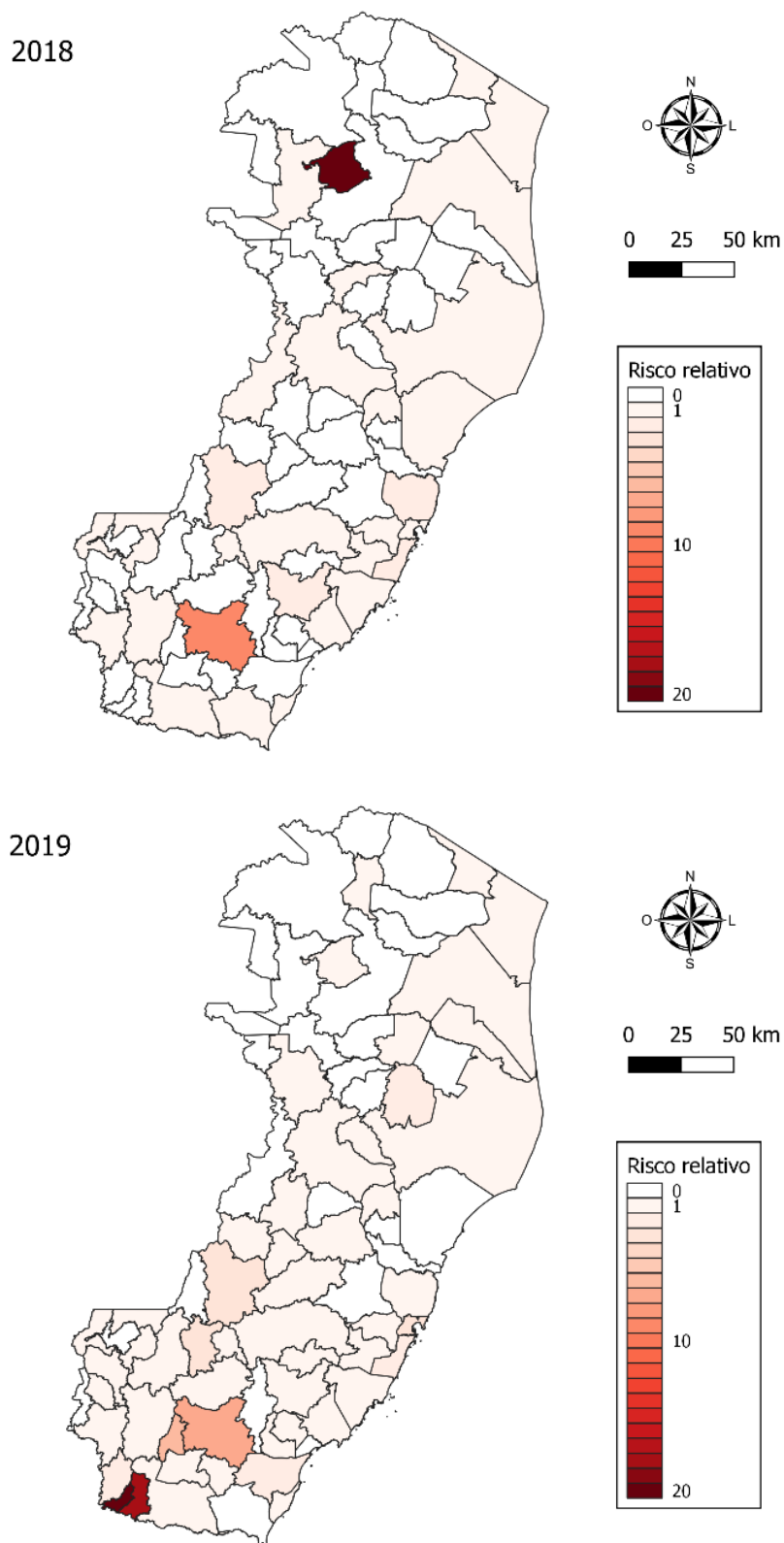
Figura 4 - Incidência de Chikungunya no estado do Espírito Santo (casos confirmados por milhão de habitantes), período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020.



A distribuição espacial dos casos está esquematicamente apresentada na Figura 2 e na Figura 3. A figura 2 ilustra os riscos relativos de apresentação de casos

confirmados de Chikungunya nos municípios do Espírito Santo. O percentual de municípios que apresentaram casos foi de 38% em 2018, 65% em 2019 e 76% em 2020. Cachoeiro de Itapemirim foi o único município que apresentou RR maior que 1 nos três anos de análise, enquanto Vitória, Vila Velha e Afonso Cláudio apresentaram RR maior que 1 em dois dos anos analisados.

Figura 5 - Mapa de risco relativo de confirmação de casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo, por município.



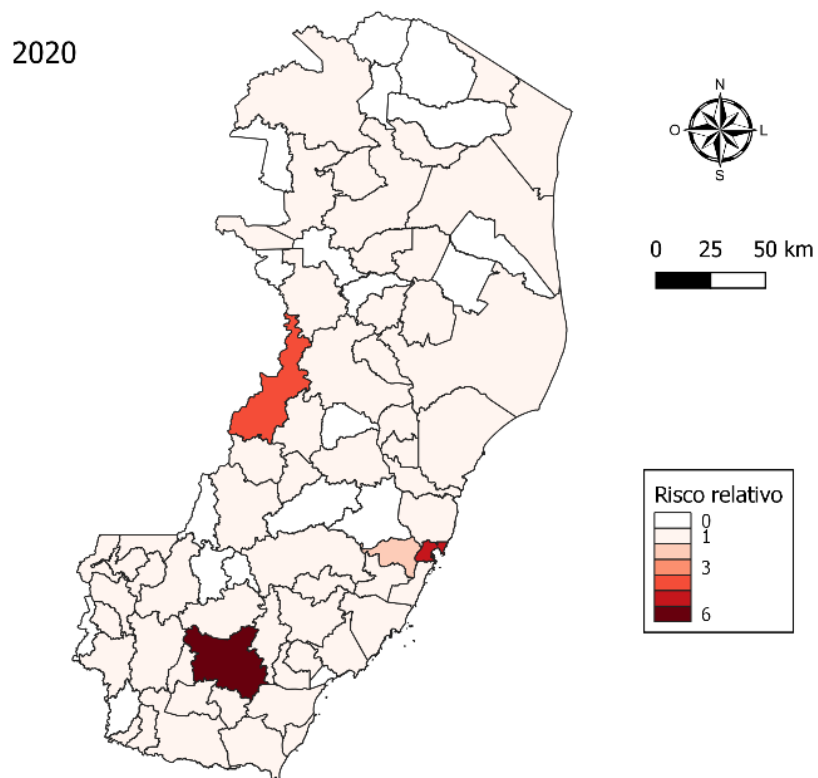
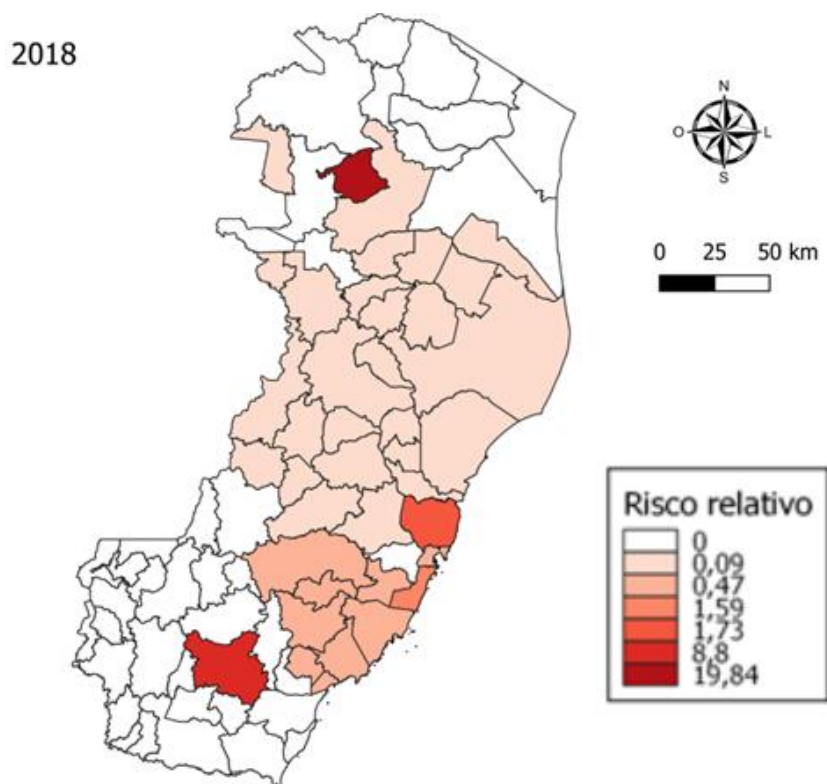
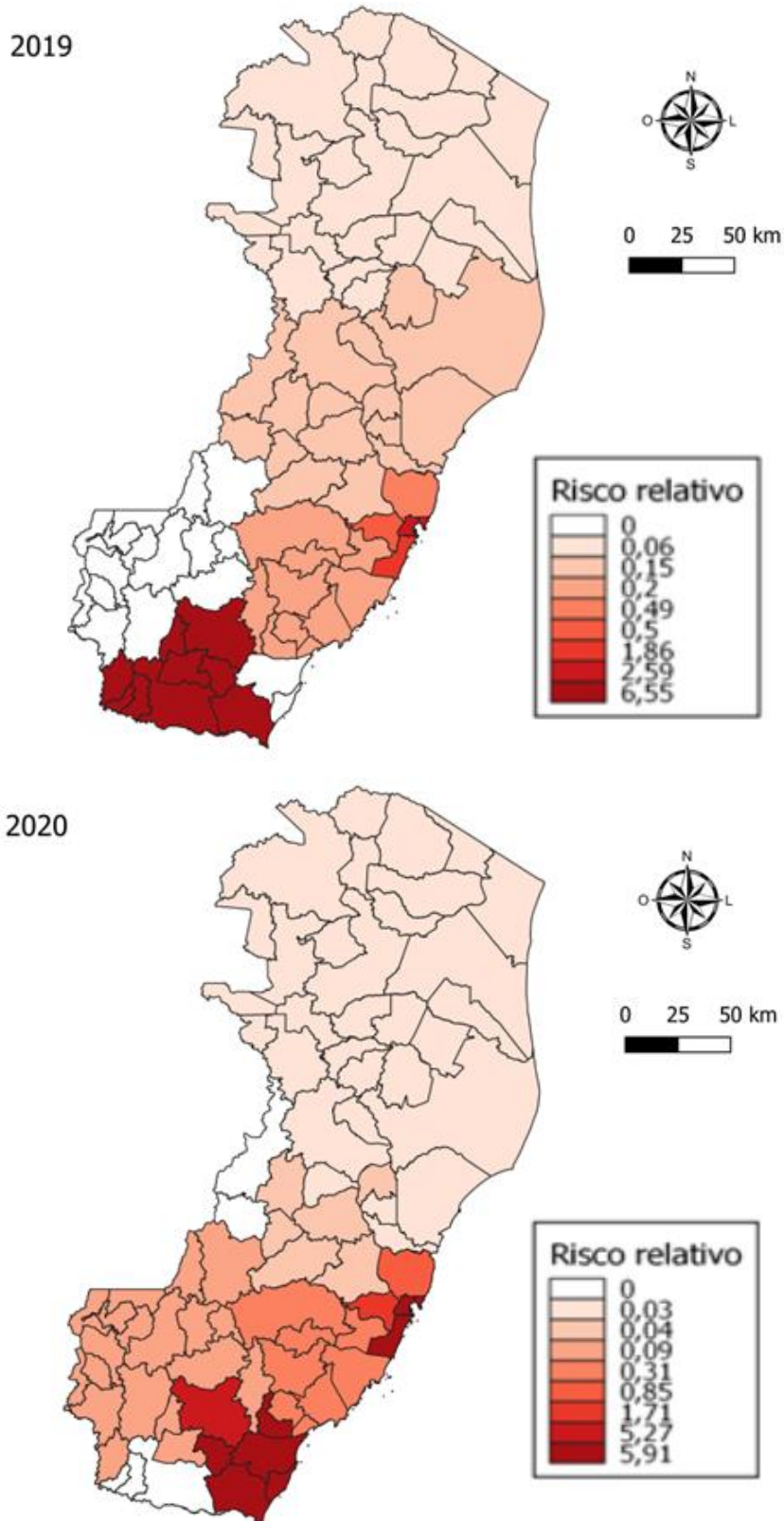


Figura 6 - Mapa de risco relativo de casos confirmados de Chikungunya aglomerados em *clusters*, estado do Espírito Santo.





A Tabela 1 relaciona as frequências de casos e as taxas de incidência para cada variável sociodemográfica analisada, nos diferentes anos de estudo.

As taxas de incidência no sexo feminino foram significativamente maiores quando comparadas àquelas do sexo masculino ($p < 0,05$) nos três anos de análise. O teste do qui-quadrado para a variável raça também resultou em $p < 0,05$ nos três anos de análise. As taxas de incidência foram maiores para pardos em 2018, brancos em 2019 e negros em 2020.

Quanto à escolaridade, não foi observada associação entre os grupos analisados e a apresentação de Chikungunya nos anos de 2018 e 2019, ao passo que houve tal associação em 2020. Nesse ano, a incidência em pessoas com até 11 anos de estudo foi de 1.486,9 casos por milhão de habitantes e, em pessoas com mais de 11 anos de estudo, foi de 1.003,1 casos por milhão de habitantes. Para a variável faixa etária, observa-se um crescimento da incidência positivamente relacionado ao aumento da idade, em todos os anos analisados.

Tabela 1: Frequência e Taxa de Incidência de Chikungunya por variável socioeconômica. TI: Taxa de Incidência, expressa em número de casos por 1.000.000 de habitantes. Nível de significância em $p < 0,05$, teste do qui-quadrado de Pearson.

| Variável | 2018 | | | | 2019 | | | | 2020 | | | |
|----------------------------|------------|-------|---------|---------------------|------------|-------|---------|---------------------|-------------|--------|---------|---------------------|
| | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) |
| Sexo | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | |
| Masculino | 191 (35,6) | 98,7 | | | 462 (33,0) | 237,3 | | | 3200 (36,7) | 1614,5 | | |
| Feminino | 345 (64,4) | 169,7 | | 1,89 (1,59-2,26) | 937 (67,0) | 453,1 | | 1,90 (1,70-2,13) | 5531 (63,3) | 2661,7 | | 1,65 (1,58-1,72) |
| Raça | | | < 0,001 | | | | 0,006 | | | | < 0,001 | |
| Branca | 149 (36,5) | 102,8 | | | 433 (40,7) | 286,9 | | | 2297 (36,0) | 1492,5 | | |
| Preta | 21 (5,1) | 47,7 | | 0,46 (0,29-0,73) | 84 (7,9) | 196,7 | | 0,68 (0,54-0,87) | 747 (11,7) | 1826,4 | | 1,22 (1,13-1,33) |
| Parda | 238 (58,3) | 116,3 | | 1,13 (0,92-1,39) | 546 (51,4) | 266,3 | | 0,93 (0,82-1,05) | 3338 (52,3) | 1592,6 | | 1,07 (1,01-1,13) |
| Escolaridade | | | 0,06 | | | | 0,89 | | | | < 0,001 | |
| Até 11 anos de estudo | 197 (79,8) | 64,0 | | | 604 (85,0) | 195,0 | | | 4596 (87,5) | 1486,9 | | |
| Acima de 11 anos de estudo | 50 (20,2) | 85,9 | | 1,34 (0,98-1,83) | 107 (15,0) | 176,6 | | 0,91 (0,74-1,11) | 657 (12,5) | 1003,1 | | 0,67 (0,62-0,73) |
| Faixa etária | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | |
| 0 a 9 anos | 41 (7,6) | 71,4 | | | 53 (3,8) | 91,2 | | | 233 (2,7) | 394,9 | | |
| 10 a 19 anos | 57 (10,6) | 98,8 | | 1,38 (0,93-2,07) | 96 (6,9) | 174,2 | | 1,91 (1,37-2,67) | 553 (6,3) | 1035,6 | | 2,62 (2,25-3,06) |
| 20 a 59 anos | 352 (65,7) | 152,2 | | 2,13 (1,54-2,95) | 963 (68,8) | 411,7 | | 4,51 (3,42-5,95) | 6303 (72,2) | 2649,4 | | 6,72 (5,89-7,66) |
| 60 anos ou mais | 86 (16,0) | 170,3 | | 2,38 (1,64-3,46) | 287 (20,5) | 527,6 | | 5,79 (4,32-7,76) | 1643 (18,8) | 2949,7 | | 7,49 (6,53-8,59) |

7 DISCUSSÃO

A análise descritiva do presente estudo permite relacionar características temporais, espaciais e sociodemográficas com a Chikungunya.

Quanto ao tempo, os dados analisados permitem observar um aumento progressivo na incidência de Chikungunya. Houve um aumento de 2,6 vezes entre 2018 e 2019, ao passo que, no ano de 2020, a incidência foi mais de seis vezes maior quando comparada ao ano anterior, caracterizando uma epidemia no Espírito Santo nesse ano. Dados centralizados na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde dão conta de que o Espírito Santo apresentou a maior incidência de casos prováveis de Chikungunya nas primeiras 27 semanas (janeiro a junho) de 2020, em todo o Brasil (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, 2020). Ao comparar-se os dados de notificação de outros estados, nos anos anteriores à explosão de casos ocorrida em 2020, destaca-se a transmissão no Rio de Janeiro nos anos de 2018 e 2019, quando foram notificados 45 mil e 100 mil casos, respectivamente (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, 2020). A alta susceptibilidade da população capixaba, a disponibilidade do vetor e a proximidade geográfica entre Espírito Santo e Rio de Janeiro podem ser indicados como os principais fatores que justificam o alto crescimento no ano de 2020. A incidência acumulada de 2.198,2 casos por milhão em 2020 traz um alerta às autoridades no sentido de estabelecer estratégias de controle da disseminação do vetor e sobre o atendimento aos afetados. Cabe ressaltar o potencial incapacitante da doença em longo prazo e a necessidade de acompanhamento desses pacientes. É importante, também, considerar a influência da Covid-19, que teve o caráter de pandemia determinado em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. Este fato impactou os serviços de saúde em termos de sobrecarga de demanda, o que pode levar a subnotificações no período, diminuição na qualidade da assistência aos afetados e menor procura do público aos serviços de saúde, devido ao alto risco de contágio pelo coronavírus.

A sazonalidade da transmissão da Chikungunya no Brasil estabeleceu-se nos últimos anos, com os casos concentrados principalmente entre os meses de abril e julho. No presente estudo, a distribuição mensal de casos não diferiu de tal padrão. No ano de 2020, houve um leve deslocamento de casos para o período de janeiro a março, o que pode ser explicado pela precipitação atipicamente alta no mês de novembro do ano anterior. O triângulo epidemiológico da Chikungunya inclui hospedeiro, patógeno e

mosquitos vetores, juntamente com suas interações no meio ambiente. A CHIK é sensível ao clima, pois o vírus precisa completar parte de seu desenvolvimento nos mosquitos vetores que transmitem a doença (SEMENZA et al, 2022). O aumento da temperatura pode aumentar o risco da doença, aumentando a taxa de desenvolvimento do mosquito e reduzindo o tempo de incubação do vírus em áreas onde o vetor existe atualmente, aumentando assim a taxa de transmissão (PATZ et al, 1996). Assim, as condições climáticas podem afetar o vírus, o vetor e/ou o comportamento humano, tanto direta como indiretamente, e as mudanças climáticas são um fator importante a ser considerado ao ser analisada a emergência e reemergência de arboviroses.

A distribuição espacial nos anos de estudo demonstra uma disseminação territorial da Chikungunya no Espírito Santo, dos anos de menor incidência até o ano epidêmico de 2020. De modo geral, 76% dos municípios apresentaram ao menos um caso em 2020, o dobro em relação a 2018. Quanto às regiões, houve alto risco de transmissão destacadamente nas regiões Sul e Metropolitana. Na região Sul, o município de Cachoeiro de Itapemirim foi o centro focal durante todo o período, com posterior disseminação para as cidades circunvizinhas da região Sul, nos anos de 2019 e 2020. O alto número de casos nessa região pode ser explicado pela divisa territorial com o estado do Rio de Janeiro, o qual apresentou uma grande epidemia de Chikungunya entre 2018 e 2019. A região Metropolitana possui uma alta concentração populacional, regiões de subúrbios com baixas condições sanitárias e de moradia e indivíduos suscetíveis, além de receber alto fluxo de viajantes de estados vizinhos. Estes fatores somados contribuem para o aumento no número de casos de arboviroses (WEAVER et al., 2018).

Quanto à variável sexo, observou-se um acometimento significativamente maior em mulheres. Enquanto, no continente asiático, tem-se observado frequência de casos similar entre os sexos ou com predominância em homens (BADAR et al., 2021; KHONGWICHIT et al., 2021; MURHEKAR et al., 2019), diversos estudos realizados na América do Sul e no Caribe revelam maior frequência de casos em mulheres (DA SILVA NETO et al., 2022; KHATUN et al., 2015; NSOESIE et al., 2015; VIDAL et al., 2020). Outros estudos indicam maior sintomatologia crônica em mulheres, quando comparadas aos homens (ESSACKJEE et al., 2013; RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016; SISSOKO et al., 2009). Essa maior tendência de casos em mulheres pode ser

parcialmente explicada pela maior exposição ao vetor, em razão do maior tempo de permanência no domicílio. A maior procura pelos serviços de saúde também pode explicar parcialmente tal diferença. Existem hipóteses, não completamente testadas, de que o ciclo menstrual e a ovulação podem levar ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia explicar o maior acometimento de mulheres (WILLIS, 2003).

No que diz respeito à variável raça, observou-se significância estatística para associação com a doença em negros no ano de 2020, que foi o ano epidêmico. Este resultado pode revelar uma subnotificação deste grupo nos anos anteriores, uma vez que se trata de um grupo de indivíduos predominantemente com menor condição econômica, e estes grupos estão mais sujeitos a subnotificação devido a deficiências dos serviços de saúde, quando comparados aos outros indivíduos com maior condição social.

Quanto ao grau de escolaridade dos indivíduos afetados, houve uma incidência maior nas pessoas com até 11 anos de estudo no ano de 2020. Pode-se sugerir que a proteção em indivíduos com maior escolaridade seja resultado de uma menor vulnerabilidade social. Não houve significância estatística na associação entre variável e doença considerando indivíduos com menor ou maior escolaridade nos anos de 2018 e 2019, o que pode ser consequência das menores frequências de CHIK nestes anos, que podem ser insuficientes para evidenciar a associação de determinado grupo. É possível que tenha ocorrido subnotificação nos anos anteriores, pelos mesmos motivos elencados na discussão da variável raça.

Com relação à faixa etária, nos três anos de análise, observa-se uma incidência que aumenta progressivamente com o aumento da idade, sendo os idosos os mais atingidos, relativamente. Esse achado corrobora a observação de Fred *et al.* em um estudo da epidemia nas Ilhas Reunião, em 2016 (FRED *et al.*, 2018). Os idosos devem ser observados com cuidado porque, além de mostrarem maior incidência, também apresentam maior risco de desenvolverem a forma crônica da Chikungunya (ESSACKJEE *et al.*, 2013; RODRÍGUEZ-MORALES *et al.*, 2016; SCHILTE *et al.*, 2013; SISSOKO *et al.*, 2009).

8 CONCLUSÕES

A análise espaço-temporal mostrou, no Espírito Santo, um período epidêmico entre janeiro e junho de 2020. A suscetibilidade da população, a infestação vetorial de *A. aegypti* e *A. albopictus*, a circulação do vírus em estados contíguos e as condições ambientais podem ser definidas como causas prováveis para a emergência dos casos no período. As regiões Sul e Metropolitana foram os centros focais dos casos durante o tempo de análise, evidenciados pelos aglomerados estatisticamente significativos.

No que diz respeito às variáveis sociodemográficas, a maior incidência em grupos que apresentam maior vulnerabilidade social evidencia a necessidade de ações multidisciplinares, focadas na prevenção do quadro epidêmico, com melhorias das condições de habitação, sanitárias e de educação dos indivíduos sob risco, e na resposta ao contexto de alta incidência já instalado, com treinamento das equipes nas unidades de atenção primária à saúde, considerando-se o contexto de cocirculação dos vírus dengue, Zika e Chikungunya. A maior incidência em mulheres e idosos também alerta para a necessidade de cuidado e orientação destas equipes, uma vez que estes grupos, além de apresentarem maior probabilidade de adquirirem a doença, também possuem maior risco de cronicidade dos sintomas articulares, que podem perdurar por meses.

Em conclusão, os resultados apresentados no estado do Espírito Santo evidenciam uma realidade que pode ser extrapolada a outras regiões e mostram que o controle de arboviroses emergentes necessita de ações integradas entre serviços de vigilância, unidades de saúde e a sociedade civil para sua adequada eficácia. Além disso, territórios administrativos vizinhos devem trabalhar em consonância no sentido de conter a dispersão do vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BADAR, N. et al. Epidemiology of Chikungunya virus isolates 2016–2018 in Pakistan. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 11, p. 6124–6131, 23 nov. 2021.
- BATTISTI, V.; URBAN, E.; LANGER, T. Antivirals against the Chikungunya Virus. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1307, 5 jul. 2021.
- BOUQUILLARD, É.; COMBE, B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. **Joint Bone Spine**, v. 76, n. 6, p. 654–657, dez. 2009.
- BRASIL. **Plano de Contingência Nacional para a Febre de Chikungunya**. Brasília, 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília, 2017. 65 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**. Brasília, 2014. 100 p.
- BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes aegypti* (dengue, Chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 46, 2020. 2020.
- BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS - Informações de Saúde (TABNET) <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/chikunes.def>. acesso em 14 de abril de 2023.
- BROUARD, C. et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. **Transfusion**, v. 48, n. 7, p. 1333–1341, jul. 2008.
- DA SILVA NETO, S. R. et al. Arboviral disease record data - Dengue and Chikungunya, Brazil, 2013–2020. **Scientific Data**, v. 9, n. 1, p. 198, 10 maio 2022.
- DE LAMBALLERIE, X. et al. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? **Virology Journal**, v. 5, n. 1, p. 33, 2008.
- DE LIMA CAVALCANTI, T. Y. V. et al. A review on Chikungunya Virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. **Viruses**, v. 14, n. 5, p. 969, 5 maio 2022.

- DIALLO, D. et al. Landscape ecology of sylvatic Chikungunya Virus and mosquito vectors in Southeastern Senegal. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, p. e1649, 12 jun. 2012.
- DICKSON, S. H. **On dengue: its history, pathology, and treatment**. 23 p. Philadelphia, 1839.
- ESSACKJEE, K. et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with Chikungunya Virus. **Postgraduate Medical Journal**, v. 89, n. 1054, p. 440–447, 1 ago. 2013.
- FISCHER, M.; STAPLES, J. E. Notes from the field: Chikungunya Virus spreads in the Americas - Caribbean and South America, 2013-2014. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 63, n. 22, p. 500–501, 6 jun. 2014.
- FORATTINI, O. P. Identificação de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 244–245, jun. 1986.
- FRED, A. et al. Individual and contextual risk factors for Chikungunya Virus infection: the SEROCHIK cross-sectional population-based study. **Epidemiology and Infection**, v. 146, n. 8, p. 1056–1064, 3 jun. 2018.
- GÉRARDIN, P. et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya Virus infection: The CHIMERE cohort study on Reunion Island. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2996, 17 jul. 2014.
- GRANDADAM, M. et al. Chikungunya Virus, Southeastern France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 910–913, mai. 2011.
- GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 18, n. 3, p. 215–227, set. 2004.
- GRIFFIN D. E. Alphaviruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.). **Fields virology**. Sexta edição. Philadelphia. p. 651–686.
- HALSTEAD, S. B. Reappearance of Chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 557-561, abr. 2015.
- HOCHEDÉZ, P. et al. Chikungunya infection in travelers. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 10, p. 1565–1567, out. 2006.
- HONÓRIO, N. A. et al. The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1203–1214, jun. 2009.

- HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 906–908, mai. 2015.
- HUCKE, F. I. L.; BUGERT, J. J. Current and promising antivirals against Chikungunya Virus. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 618624, 2020.
- JAVELLE, E. et al. Inflammation of the external ear in acute Chikungunya infection: Experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. **Journal of Clinical Virology**, v. 59, n. 4, p. 270–273, abr. 2014.
- JUPP, P. G. et al. Laboratory vector studies on six mosquito and one tick species with Chikungunya Virus. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 1, p. 15–19, jan. 1981.
- KHATUN, S. et al. An outbreak of Chikungunya in rural Bangladesh, 2011. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003907, 10 jul. 2015.
- KHONGWICHIT, S. et al. Large-scale outbreak of Chikungunya Virus infection in Thailand, 2018–2019. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0247314, 10 mar. 2021.
- KULLDORFF M. **SaTScan User Guide v9.4**. New York: National Cancer Institute; 2015.
- KUMAR, M.; SUDEEP, A. B.; ARANKALLE, V. A. Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against Chikungunya Virus. **Vaccine**, v. 30, n. 43, p. 6142–6149, set. 2012.
- LEE, R. C. H.; CHU, J. J. H. Proteomics profiling of Chikungunya-infected *Aedes albopictus* C6/36 cells reveal important mosquito cell factors in virus replication. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003544, 4 mar. 2015.
- LÓPEZ-CAMACHO, C. et al. Assessment of immunogenicity and neutralisation efficacy of viral-vectored vaccines against Chikungunya Virus. **Viruses**, v. 11, n. 4, p. 322, 3 abr. 2019.
- MCINTOSH, B. M. et al. Further studies on the Chikungunya outbreak in Southern Rhodesia in 1962. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 58, n. 1, p. 45–51, 17 mar. 1964.
- MEDLOCK, J. M. et al. A Review of the invasive mosquitoes in Europe: Ecology, public health risks, and control options. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 6, p. 435–447, jun. 2012.

- MOHAN, A. et al. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: Lessons learned from the re-emerging epidemic. **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 54–63, 2010.
- MOLONEY, R. M. et al. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 5, p. 882–891, 7 mai. 2014.
- MONLUN, E. et al. Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of Eastern Senegal. **Bull Soc Pathol Exot**, v. 86, n. 1, p. 21–28, 1993.
- MURHEKAR, M. et al. Epidemiology of Chikungunya based on laboratory surveillance data—India, 2016–2018. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 113, n. 5, p. 259–262, 1 mai. 2019.
- NSOESIE, E. O. et al. Spatial and temporal clustering of Chikungunya Virus transmission in Dominica. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, p. e0003977, 14 ago. 2015.
- NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya Virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 102, 30 dez. 2015.
- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory with Autochthonous Transmission 2013-2014 (to week noted); Epidemiological Week / EW 29**. 2014.
- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **PLISA Health Information Platform for the Americas**, <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en.html>, acesso em 22 de março de 2023.
- PATZ, J. A. et al. Global climate change and emerging infectious diseases. **The Journal of the American Medical Association**. v. 14, p. 217-223, 1996.
- PEREIRA-DOS-SANTOS, T. et al. A systematic review: Is *Aedes albopictus* an efficient bridge vector for zoonotic arboviruses? **Pathogens**, v. 9, n. 4, p. 266, 7 abr. 2020.
- PHADUNGSOMBAT, J. et al. A novel sub-lineage of Chikungunya Virus East/Central/South African genotype Indian Ocean lineage caused sequential outbreaks in Bangladesh and Thailand. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1319, 17 nov. 2020.
- POWELL, J. R.; TABACHNICK, W. J. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. suppl 1, p. 11–17, 2013.

POWERS, A. M. et al. Re-emergence of Chikungunya and o'nyong-nyong viruses: Evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships.

Microbiology, v. 81, n. 2, p. 471–479, 1 fev. 2000.

POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of Chikungunya Virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 9, p. 2363–2377, 1 set. 2007.

RENAULT, P. et al. L'épidémie de Chikungunya à La Réunion et à Mayotte, France, 2005–2006: le contexte et les questions de surveillance et d'évaluation posées. **Bull Epidemiol Hebd**, v. 38, p. 343–346, 2008.

REZZA, G. et al. Infection with Chikungunya Virus in Italy: an outbreak in a temperate region. **The Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1840–1846, dez. 2007.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, jan. 1955.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. et al. Prevalence of post-Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 68, n. 12, p. 1849–1858, dez. 2016.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 21 mar. 2013.

SCHUFFENECKER, I. et al. Genome microevolution of Chikungunya Viruses causing the Indian Ocean outbreak. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 7, p. e263, 23 mai. 2006.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO. **Boletins Epidemiológicos**. <https://saude.es.gov.br/GrupodeArquivos/boletins-epidemiologicos>, acesso em 03 de outubro de 2023.

SEMENZA, J. C. et al. Climate Change and Cascading Risks from Infectious Disease. **Infectious Diseases and Therapy**. v. 11, n. 4, p. 1371-1390, ago. 2022.

SERGON, K. et al. Drought-associated Chikungunya emergence along coastal East Africa. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, n. 3, p. 405–407, 1 mar. 2007.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **Journal of Clinical Investigation**. v. 127, n. 3, p. 737-749, mar. 2017.

- SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-Month period. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 10 mar. 2009.
- SMITH, C. E. G. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. **The Journal of tropical medicine and hygiene**, v. 59, n. 10, p. 243–51, out. 1956.
- SOUZA, E. C. O. et al. Varredura espaço-temporal para identificação de áreas de risco para hospitalização de crianças por asma em Mato Grosso. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190019, 2019.
- SUHRBIER, A.; JAFFAR-BANDJEE, M.-C.; GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 7, p. 420–429, 8 jul. 2012.
- TAUBITZ, W. et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 1, p. e1–e4, 1 jul. 2007.
- THIBERVILLE, S.-D. et al. Chikungunya fever: A clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, p. e2004, 17 jan. 2013.
- TORRES, J. R. et al. Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: a Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 51, p. 85–88, out. 2016.
- TRAORE-LAMIZANA, M. et al. Vectors of Chikungunya Virus in Senegal: Current data and transmission cycles. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 2, p. 281–286, 1 fev. 1999.
- TSETSARKIN, K. A. et al. A single mutation in Chikungunya Virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 12, p. e201, 7 dez. 2007.
- TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; WEAVER, S. C. Interspecies transmission and Chikungunya Virus emergence. **Current Opinion in Virology**, v. 16, p. 143–150, fev. 2016.
- VICENTE, C. R. et al. Influence of demographics on clinical outcome of dengue: A cross-sectional study of 6703 confirmed cases in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 1, p. 46–53, 9 jan. 2017.

- VIDAL, O. M. et al. Chikungunya outbreak (2015) in the Colombian Caribbean: Latent classes and gender differences in virus infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 6, p. e0008281, 3 jun. 2020.
- VOLK, S. M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya Virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–6504, jul. 2010.
- WANG, E. et al. Chimeric Chikungunya Viruses are nonpathogenic in highly sensitive mouse models but efficiently induce a protective immune response. **Journal of Virology**, v. 85, n. 17, p. 9249–9252, set. 2011.
- WEAVER, S. C. et al. Zika, Chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. **Annual Review of Medicine**, v. 69, n. 1, p. 395–408, 29 jan. 2018.
- WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231–1239, 26 mar. 2015.
- WILLIS, C. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. **Human Reproduction**, v. 18, n. 6, p. 1173–1178, 1 jun. 2003.
- YAKOB, L. Predictable Chikungunya infection dynamics in Brazil. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1889, 26 ago. 2022.
- ZHAO, Z. et al. Co-immunization with CHIKV VLP and DNA vaccines induces a promising humoral response in mice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 655743, 24 mar. 2021.

ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de notificação de dengue e febre de Chikungunya

SINAN

República Federativa do Brasil SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
Ministério da Saúde **FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA** Nº

Caso suspeito de dengue: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae.aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

| | | | |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Dados Gerais | 1 Tipo de Notificação | 2 - Individual | |
| | 2 Agravado/doença | 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA | <input type="checkbox"/> |
| | 3 Data da Notificação | Código (CID10) A 90 A 92 | |
| Dados Gerais | 4 UF | 5 Município de Notificação | Código (IBGE) |
| | 6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | Código | 7 Data dos Primeiros Sintomas |
| | 8 Nome do Paciente | 9 Data de Nascimento | |
| Notificação Individual | 10 (ou) Idade | 11 Sexo | 12 Gestante |
| | 1- Hora 2- Dia 3- Mês 4- Ano | M - Masculino F - Feminino I - Ignorado | 1- 1º Trimestre 2- 2º Trimestre 3- 3º Trimestre 4- Idade gestacional ignorada 5- Não 6- Não se aplica |
| | 13 Raça/Cor | 1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 6- Ignorado | |
| Notificação Individual | 14 Escolaridade | 15 Número do Cartão SUS | |
| | 1- Analfabeto 2- 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 3- 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica | 16 Nome da mãe | |
| | 17 UF | 18 Município de Residência | Código (IBGE) |
| Dados de Residência | 19 Distrito | 20 Bairro | |
| | 21 Logradouro (rua, avenida,...) | 22 Número | |
| | 23 Complemento (apto., casa, ...) | 24 Geo campo 1 | |
| Dados de Residência | 25 Geo campo 2 | 26 Ponto de Referência | 27 CEP |
| | 28 (DDD) Telefone | 29 Zona | 30 País (se residente fora do Brasil) |
| | 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 4 - Ignorado | | |
| Dados clínicos e laboratoriais | | | |
| Dados clínicos | 31 Data da Investigação | 32 Ocupação | |
| | 33 Sinais clínicos | 1-Sim 2- Não | |
| | <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor nas costas <input type="checkbox"/> Artrite <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Prova do laço positiva <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Conjuntivite <input type="checkbox"/> Artralgia intensa <input type="checkbox"/> Leucopenia <input type="checkbox"/> Dor retroorbital | | |
| Dados clínicos | 34 Doenças pré-existent | 1-Sim 2- Não | |
| | <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hepatopatias <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Doenças auto-imunes <input type="checkbox"/> Doenças hematológicas <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Doença ácido-péptica | | |
| | Sorologia (IgM) Chikungunya | | |
| Dados laboratoriais | 35 Data da Coleta da 1ª Amostra (S1) | 36 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2) | 37 Data da Coleta |
| | 38 Resultado | | S1 <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> PRNT <input type="checkbox"/> |
| | 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado | | |
| Dados laboratoriais | Sorologia (IgM) Dengue | | Exame PRNT |
| | 39 Data da Coleta | 40 Resultado | 41 Data da Coleta |
| | 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado | | 42 Resultado |
| Dados laboratoriais | 43 Isolamento | 44 Resultado | 45 RT-PCR |
| | Data da Coleta | 1- Positivo 2- Negativo - Inconclusivo 4- Não Realizado | Data da Coleta |
| | 1- Positivo 2- Negativo - Inconclusivo 4- Não Realizado | | 46 Resultado |
| Dados laboratoriais | 47 Sorotipo | 48 Histopatologia | 49 Imunohistoquímica |
| | 1- DENV 1 2- DENV 2 3- DENV 3 4- DENV 4 | 1- Compatível 2- Incompatível 3- Inconclusivo 4- Não realizado | 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado |

Chikungunya/Dengue Sinan Online SVS 14/03/2016

| | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|
| Hospitalização | 50 Ocorreu Hospitalização? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | 51 Data da Internação | 52 UF | 53 Município do Hospital | Código (IBGE) |
| | 54 Nome do Hospital | Código | 55 (DDD) Telefone | | |
| Conclusão | Local Provável de Infecção (no período de 15 dias) | | | | |
| | 56 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado <input type="checkbox"/> | 57 UF | 58 País | | |
| | 59 Município | Código (IBGE) | 60 Distrito | 61 Bairro | |
| | 62 Classificação 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya | <input type="checkbox"/> | 63 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação | <input type="checkbox"/> | 64 Apresentação clínica <input type="checkbox"/> 1- Aguda <input type="checkbox"/> 2- Crônica |
| 65 Evolução do Caso 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado | <input type="checkbox"/> | 66 Data do Óbito | 67 Data do Encerramento | | |
| Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave | | | | | |
| Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave | 68 Dengue com sinais de alarme <input type="checkbox"/> 1-Sim 2- Não | <input type="checkbox"/> Vômitos persistentes | <input type="checkbox"/> Aumento progressivo do hematócrito | 69 Data de início dos sinais de alarme: | |
| | <input type="checkbox"/> Hipotensão postural e/ou lipotímia | <input type="checkbox"/> Dor abdominal intensa e contínua | <input type="checkbox"/> Hepatomegalia \geq 2cm | | |
| | <input type="checkbox"/> Queda abrupta de plaquetas | <input type="checkbox"/> Letargia ou irritabilidade | <input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos | | |
| | 70 Dengue grave 1-Sim 2- Não | Sangramento grave: | | | |
| | Extravasamento grave de plasma: | <input type="checkbox"/> Hematêmese | <input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa | | |
| | <input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável | <input type="checkbox"/> Taquicardia | <input type="checkbox"/> Melena | <input type="checkbox"/> Sangramento do SNC | |
| | <input type="checkbox"/> PA convergente \leq 20 mmHg | <input type="checkbox"/> Extremidades frias | Comprometimento grave de órgãos: | | |
| | <input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar | <input type="checkbox"/> Hipotensão arterial em fase tardia | <input type="checkbox"/> AST/ALT $>$ 1.000 | <input type="checkbox"/> Miocardite | <input type="checkbox"/> Alteração da consciência |
| | <input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória | | <input type="checkbox"/> Outros órgãos, especificar: | | |
| | 71 Data de início dos sinais de gravidade: | | | | |
| Informações complementares e observações | | | | | |
| Observações Adicionais | | | | | |
| | | | | | |
| Investigador | Município/Unidade de Saúde | | | Cód. da Unid. de Saúde | |
| | Nome | Função | Assinatura | | |

APÊNDICE A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise dos fatores associados à Chikungunya no estado do Espírito Santo.

Pesquisador: CRISPIM CERUTTI JUNIOR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51929321.0.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.091.306

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo transversal, que objetiva descrever as características socioeconômicas e demográficas dos indivíduos acometidos por Chikungunya no estado do Espírito Santo, durante o período de 2018 a 2020. As variáveis socioeconômicas e demográficas incluídas na análise serão: distribuição espacial, sexo, idade, etnia e escolaridade.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa terá como Objetivo Primário: Descrever as características socioeconômicas e demográficas dos indivíduos acometidos por Chikungunya no estado do Espírito Santo e verificar a associação entre tais variáveis e a prevalência da doença.

Objetivos Secundários: a) Identificar as características socioeconômicas e demográficas dos indivíduos acometidos por Chikungunya no estado do Espírito Santo. c) Avaliar a associação de características socioeconômicas e demográficas com a prevalência de Chikungunya no estado do Espírito Santo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos, afirma-se a perda ou alteração dos dados de bancos secundários, e o comprometimento do sigilo dos dados de bancos secundários.

Como Benefícios, o pesquisador ressalta a compreensão da atual situação epidemiológica da Chikungunya no estado do Espírito Santo. Ele afirma que o conhecimento dos fatores associados à ocorrência de casos de Chikungunya pode auxiliar na elaboração das estratégias de prevenção e

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 5.091.306

controle a serem empregadas pelas autoridades de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão utilizados dados secundários de notificação do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e e-SUS Vigilância em Saúde em colaboração com o Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica/Secretaria de Estado da Saúde, que utiliza os relatórios com informações sobre os agravos de saúde, elaborados a partir das fichas de notificação das Instituições de Saúde. Destaca-se que a Chikungunya é uma doença de notificação compulsória, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204 de 17 de fevereiro de 2016.

Os dados serão coletados em tabelas fornecidas pelo SINAN Web e e-SUS Vigilância em Saúde, sistema informatizado atualmente utilizado para gerenciamento de dados de notificações de todos os serviços de saúde do Brasil. Os dados serão então compilados e tabulados com o auxílio da plataforma de Gerenciamento e Armazenamento de Banco de Dados REDCap (Research Electronic Data Capture). Serão incluídos na análise os casos confirmados de Chikungunya no SINAN e e-SUS Vigilância em Saúde durante o período de estudo. Serão excluídos aqueles que possuem notificação incompleta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto assinada eletronicamente via Lepisma pelo(a) pesquisador(a) responsável e diretor do CCS. Propõe dispensa de TCLE afirmando que os dados utilizados para a realização deste estudo são secundários, não sendo necessária, por este motivo, aplicação do TCLE.

Termo de anuência assinado pela chefe do Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica da SESA.

Termos de responsabilidade e confidencialidade assinados pelo pesquisador responsável e assistente.

Há descrição do Orçamento da pesquisa (480 reais em custeio) e Cronograma de Atividades com início do levantamento dos dados previsto em 18/11/2021.

Foi inserido o protocolo de biossegurança para Covid-19, a ser adotado pelo pesquisador para a coleta dos dados.

Recomendações:

Foram atendidas as recomendações de incluir o protocolo de biossegurança para Covid-19, a ser adotado pelo pesquisador para a coleta dos dados; e a assinatura por todos os participantes do termo de Sigilo e Confidencialidade

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 5.091.306

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|--|------------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1828414.pdf | 15/10/2021 07:05:15 | | Aceito |
| Outros | Carta_resposta.pdf | 15/10/2021 07:04:57 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Outros | Protocolo_de_Biosseguranca_Covid.pdf | 15/10/2021 06:55:46 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Outros | Termo_de_confidencialidade_Marcus_Viniciusassinado.pdf | 15/10/2021 06:54:20 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Termo_de_anuenciaassinadoICEPI.pdf | 20/09/2021 12:59:15 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Orçamento | Orcamento_Financeiro.docx | 20/09/2021 12:55:55 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Mestrado_Marcus_Vinicius.docx | 20/09/2021 12:55:39 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_de_atividades_de_pesquisa.docx | 20/09/2021 12:54:27 | MARCUS VINICIUS SALVADOR CLIPES | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRostoChikungunyaAssinado.pdf | 20/09/2021 12:38:48 | CRISPIM CERUTTI JUNIOR | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 09 de Novembro de 2021

Assinado por:

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
 Bairro: S/N CEP: 29.040-091
 UF: ES Município: VITORIA
 Telefone: (27)3335-7211 E-mail: cep.ufes@hotmail.com

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES



Continuação do Parecer: 5.091.306

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N CEP: 29.040-091
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 E-mail: cep.ufes@hotmail.com

APÊNDICE B – ARTIGO

Análise dos fatores associados à Chikungunya no estado do Espírito Santo

Marcus Vinícius Salvador Clipes, Lilyan Correia Resende, Theresa Cristina Cardoso da Silva, Creuza Rachel Vicente, Crispim Cerutti Junior.

RESUMO

Objetivo

Descrever as características sociais e demográficas dos indivíduos acometidos por Chikungunya (CHIK) no estado do Espírito Santo e verificar a associação entre tais variáveis e a incidência da doença.

Métodos

Estudo transversal com utilização de dados temporais, espaciais e sociodemográficos de indivíduos com diagnóstico confirmado de CHIK no estado do Espírito Santo, Brasil, entre 2018 e 2020. A incidência mensal de CHIK foi calculada. A distribuição espacial foi verificada anualmente com mapas de riscos relativos por município e por *clusters* de municípios. Análise estatística pelo método do qui-quadrado foi utilizada para determinar associação entre as variáveis sexo, raça, escolaridade e faixa etária e a presença da doença.

Resultados

No período e área analisados, foi observada uma epidemia de CHIK no ano de 2020, com incidência de 2.198,2 casos por milhão de habitantes. As regiões sul e central apresentaram risco de ocorrência de CHIK cinco vezes maior que as demais regiões no ano epidêmico. Mulheres (OR 1,65; IC 95% 1,58-1,72), negros (OR 1,22; IC 95% 1,13-1,33), indivíduos com menos de 11 anos de estudo (OR 1,48; IC 95% 1,37-1,61) e idosos (OR 7,49; IC 95% 6,53-8,59) foram os grupos que apresentaram maior risco da doença, com significância estatística.

Conclusão

A CHIK se apresenta como um problema de saúde pública emergente no Brasil desde sua introdução em 2014. A suscetibilidade da população e a ampla distribuição dos vetores possibilitam a dispersão do vírus pelo território nacional. O Espírito Santo apresentou uma importante epidemia em 2020, possivelmente relacionada a surtos

em estados vizinhos. A população de risco deve ser priorizada no atendimento de saúde, dado o potencial de morbidade desta doença.

Palavras-chave: Febre Chikungunya; epidemiologia; determinantes epidemiológicos.

INTRODUÇÃO

O Vírus Chikungunya (CHIKV) é um arbovírus da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus* (MOHAN et al., 2010). Os vetores capazes de realizar a transmissão em seres humanos são os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A doença causada por esse vírus, a Chikungunya (CHIK), foi inicialmente descrita e caracterizada em 1953 na Tanzânia (ROBINSON, 1955). A sintomatologia é observada após um período de incubação médio de três dias e se caracteriza tipicamente por febre superior a 39°C (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012), com astenia intensa, artralgia, mialgia, cefaleia e erupção cutânea (MOLONEY et al., 2014; TAUBITZ et al., 2007). Logo após o início da febre, ocorrem mialgias e artralgias graves, potencialmente incapacitantes, normalmente simétricas e localizadas nos membros. Assim é caracterizada a fase crônica, que pode perdurar meses a anos (HOCHEDÉZ et al., 2006).

Análises filogenéticas indicam que o CHIKV se originou na África há mais de 500 anos (VOLK et al., 2010) e que uma linhagem comum se separou em dois ramos distintos, denominados África Ocidental (WA) e África Oriental/Central/Sul (ECSA) (POWERS et al., 2000). Cepas da linhagem ECSA se espalharam repetidamente para novas regiões, causando significativas epidemias urbanas em diversos países da África e da Ásia. Em decorrência da circulação do vírus nessas áreas, houve uma evolução independente da linhagem ECSA para um genótipo asiático distinto, o que causou numerosos surtos de doença CHIKV em tal região (VOLK et al., 2010).

Em setembro de 2014, foi detectado o primeiro caso com transmissão autóctone no Brasil, no estado do Amapá (NUNES et al., 2015). Nesse mesmo mês, foi detectado um surto em Feira de Santana, Bahia. Devido a fatores de risco, como a ampla distribuição de vetores das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (HONÓRIO et al., 2009), o alto fluxo de viajantes e a susceptibilidade da população, foi evidenciada a vulnerabilidade do Brasil para potenciais epidemias de Chikungunya (HONÓRIO et al., 2015). Desde então, estratégias têm sido adotadas no sentido de prevenir e conter epidemias no âmbito da saúde pública (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, 2014). Entretanto, os anos subsequentes

foram marcados por um aumento na dispersão dos casos pelo território nacional, além do estabelecimento de um padrão de transmissão endêmica(YAKOB, 2022).

Considerando a característica crônica da artralgia apresentada pela infecção por CHIK, com pacientes chegando a apresentar dores articulares 36 meses após a infecção inicial(SCHILTE et al., 2013), devem ser levados em conta não só os prejuízos à saúde pública oriundos de sua alta morbidade, mas também os laborais. Existem poucos estudos sobre a maneira pela qual fatores sociais, demográficos e ambientais podem interferir na suscetibilidade a surtos epidêmicos de Chikungunya no Brasil, menos ainda no estado do Espírito Santo. Neste sentido, o amplo conhecimento dos fatores associados à ocorrência de casos pode auxiliar na elaboração das estratégias de prevenção e controle a serem empregadas pelas autoridades de saúde, além de suscitar hipóteses que possam ser testadas com a finalidade de aumentar o conhecimento sobre a doença.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

O presente estudo teve como base o estado do Espírito Santo, Brasil, durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020. Foram utilizados dados de notificação do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e do e-SUS Vigilância em Saúde, em colaboração com o Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde. A vigilância utiliza os relatórios com informações sobre os agravos de saúde, elaborados a partir das fichas de notificação das Instituições de Saúde. Os riscos relativos (RR) de infecção por CHIKV foram calculados como definido por Kulldorff(KULLDORFF M, 2015) , por meio do *software* SatScan versão 10.0.2. O cálculo do RR é definido pela seguinte fórmula:

$$RR = \frac{n/E[n]}{(N - n)/(E[N] - E[n])} = \frac{n/E[n]}{(N - n)/(N - E[n])}$$

n = número de casos no cluster

E[n] = número esperado de casos no cluster

N = número total de casos

E[N] = número esperado de casos em toda a região de análise

Os mapas de risco relativo foram construídos com o auxílio do programa QGIS, versão 3.28.

Área de estudo

O Espírito Santo está localizado em uma região geográfica tropical, propensa à distribuição de mosquitos *Aedes aegypti*. O estado possui uma área de 46.074 km², uma população de 3.833.486 pessoas em 2022 e um IDH de 0,74.

Dados

Foram incluídos, na análise, os casos confirmados de Chikungunya nas bases de dados dos sistemas de notificação SINAN e e-SUS Vigilância em Saúde do período e da área de estudo. Objetivamente, foram incluídos os casos em que o campo “Classificação Final” estivesse preenchido como “Chikungunya” e o campo “Critério” estivesse preenchido como “confirmado por critério laboratorial” ou “confirmado por critério clínico-epidemiológico”. Foram excluídas as notificações incompletas.

As características dos indivíduos acometidos foram verificadas quanto às variáveis sexo, raça, escolaridade e faixa etária. As faixas etárias foram resumidas em quatro grupos: 0 a 9 anos (crianças), 10 a 19 anos (adolescentes), 20 a 59 anos (adultos) e a partir de 60 anos (idosos)(VICENTE et al., 2017). A escolaridade foi resumida naqueles com até 11 anos de estudo (ensino médio completo) e naqueles com mais de 11 anos de estudo.

Análise dos dados

Os dados foram analisados em três níveis: distribuição de incidência ao longo do tempo, distribuição espacial e análise estatística de variáveis sociodemográficas.

A distribuição da incidência ao longo do tempo foi apresentada como série cronológica simples, tendo como variável independente os meses dos anos e como variável dependente o coeficiente de incidência por 1.000.000 de habitantes.

A distribuição espacial foi representada por duas séries de mapas, ambas compostas pelas análises nos anos de 2018, 2019 e 2020. A primeira série de mapas mostra os RR dos municípios que compõem o estado. O RR pode ser definido como um valor que representa a probabilidade de uma área apresentar um evento em relação às demais áreas da extensão territorial estudada, sendo uma probabilidade maior que as

demais quando o valor do RR é maior que 1 e menor que as demais quando o RR é menor que 1 (SOUZA et al., 2019). A segunda série de mapas mostra o resultado da análise de *clusters* de municípios quantificada em risco relativo, utilizando o *software* SatScan. O modelo estatístico utilizado foi o discreto de Poisson. Sob a hipótese nula, o número esperado de casos na janela analisada é proporcional ao tamanho de sua população. Já a hipótese alternativa, é de que existe um alto ou baixo risco no interior da janela em comparação ao exterior. A janela com a máxima verossimilhança é o aglomerado mais provável, ou seja, o *cluster* que tem a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso. Um valor de 'p' é atribuído a este *cluster*. Foram incluídos, na representação visual, somente os *clusters* estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

As variáveis sociodemográficas foram analisadas estatisticamente por meio do teste de qui-quadrado de Pearson. Foram comparadas as frequências de ocorrência de Chikungunya considerando cada variável frente às frequências populacionais. As análises foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS, versão 20 (IBM).

RESULTADOS

A distribuição temporal dos casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo no período de 2018 a 2020 está apresentada na Figura 1. De modo geral, observa-se uma baixa incidência nos anos de 2018 e 2019, comparados ao ano de 2020. O ano de 2018 apresentou 536 casos confirmados e uma incidência acumulada de 134,9 casos por milhão de habitantes. O mês com maior número de casos foi junho, com 97 casos.

No ano de 2019, foram notificados 1.399 casos confirmados, resultando em uma incidência de 352,2 casos por milhão de habitantes. O mês de julho apresentou a incidência máxima no ano, com 60,2 casos por milhão de habitantes.

O ano de 2020 apresentou 2.198,2 casos de Chikungunya por milhão de habitantes. A incidência ficou acima dos 100 casos por milhão de habitantes entre os meses de fevereiro e junho desse ano, com destaque para o mês de abril, quando se observou incidência de 645,4. Entre agosto e dezembro, a incidência não superou 50 casos por milhão de habitantes.

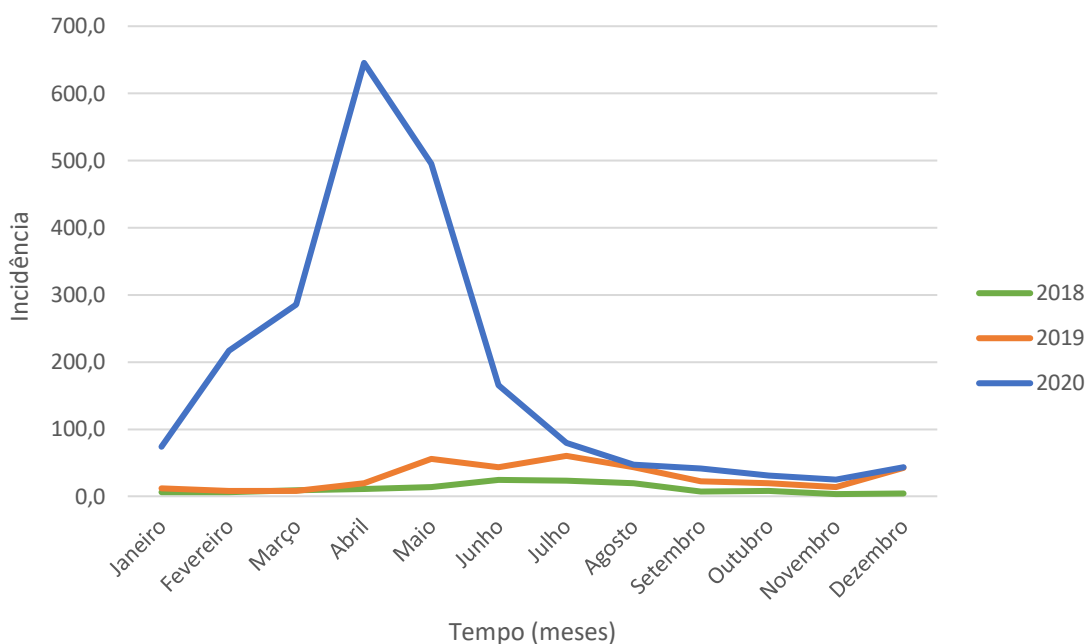


Figura 1: Incidência de Chikungunya no estado do Espírito Santo (casos confirmados por milhão de habitantes), período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020.

A distribuição espacial dos casos está esquematicamente apresentada na Figura 2 e na Figura 3. A figura 2 ilustra os riscos relativos de apresentação de casos confirmados de Chikungunya nos municípios do Espírito Santo. O percentual de municípios que apresentaram casos foi de 38% em 2018, 65% em 2019 e 76% em 2020. Cachoeiro de Itapemirim foi o único município que apresentou RR maior que 1 nos três anos de análise, enquanto Vitória, Vila Velha e Afonso Cláudio apresentaram RR maior que 1 em dois dos anos analisados.

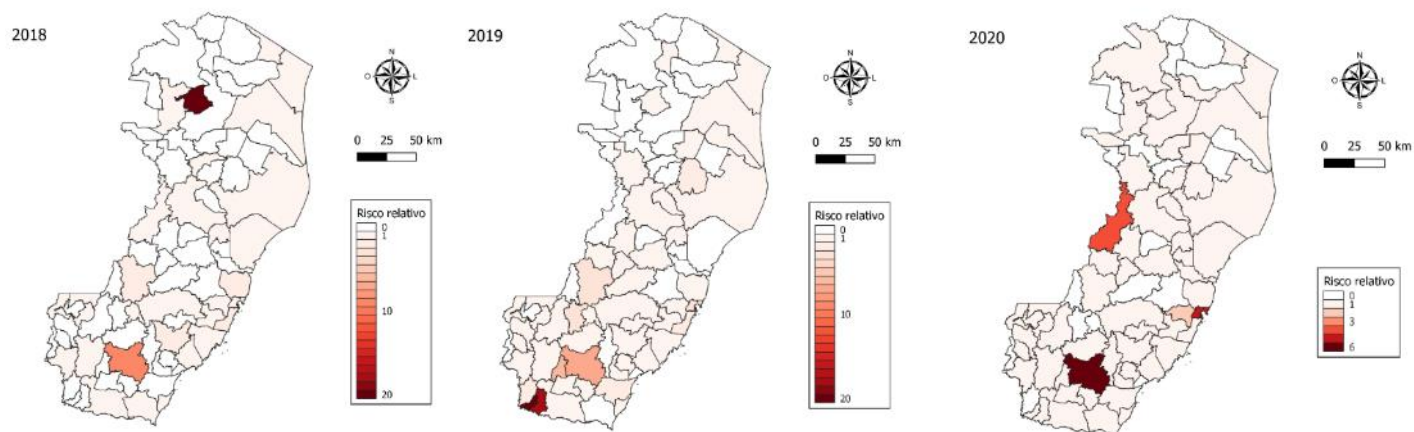


Figura 2: Mapa de risco relativo de confirmação de casos de Chikungunya no estado do Espírito Santo, por município

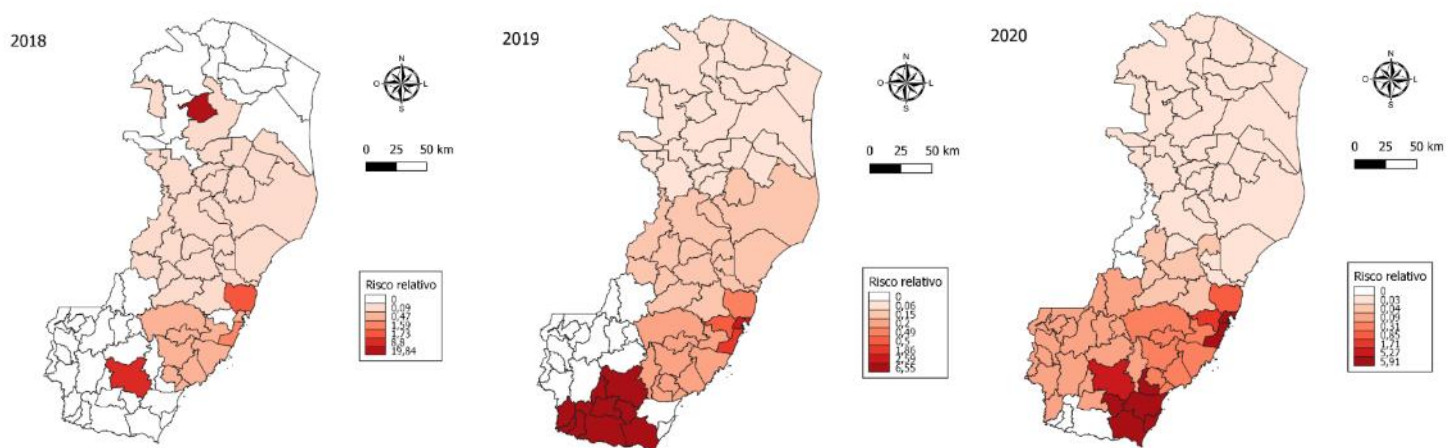


Figura 3: Mapa de risco relativo de casos confirmados de Chikungunya aglomerados em *clusters*, estado do Espírito Santo.

A Tabela 1 relaciona as frequências de casos e as taxas de incidência para cada variável sociodemográfica analisada, nos diferentes anos de estudo.

As taxas de incidência no sexo feminino foram significativamente maiores quando comparadas àquelas do sexo masculino ($p < 0,05$) nos três anos de análise. O teste do qui-quadrado para a variável raça também resultou em $p < 0,05$ nos três anos de

análise. As taxas de incidência foram maiores para pardos em 2018, brancos em 2019 e negros em 2020.

Quanto à escolaridade, não foi observada associação entre os grupos analisados e a apresentação de Chikungunya nos anos de 2018 e 2019, ao passo que houve tal associação em 2020. Nesse ano, a incidência em pessoas com até 11 anos de estudo foi de 1.486,9 casos por milhão de habitantes e, em pessoas com mais de 11 anos de estudo, foi de 1.003,1 casos por milhão de habitantes. Para a variável faixa etária, observa-se um crescimento da incidência positivamente relacionado ao aumento da idade, em todos os anos analisados.

Tabela 1: Frequência e Taxa de Incidência de Chikungunya por variável socioeconômica. TI: Taxa de Incidência, expressa em número de casos por 1.000.000 de habitantes. Nível de significância em $p < 0,05$, teste do qui-quadrado de Pearson.

| Variável | 2018 | | | | 2019 | | | | 2020 | | | |
|----------------------------|------------|-------|---------|---------------------|------------|-------|---------|---------------------|-------------|--------|---------|---------------------|
| | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) | Casos (%) | TI | p-valor | OR (IC) |
| Sexo | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | |
| Masculino | 191 (35,6) | 98,7 | | | 462 (33,0) | 237,3 | | | 3200 (36,7) | 1614,5 | | |
| Feminino | 345 (64,4) | 169,7 | | 1,89 (1,59-2,26) | 937 (67,0) | 453,1 | | 1,90 (1,70-2,13) | 5531 (63,3) | 2661,7 | | 1,65 (1,58-1,72) |
| Raça | | | < 0,001 | | | | 0,006 | | | | < 0,001 | |
| Branca | 149 (36,5) | 102,8 | | | 433 (40,7) | 286,9 | | | 2297 (36,0) | 1492,5 | | |
| Preta | 21 (5,1) | 47,7 | | 0,46 (0,29-0,73) | 84 (7,9) | 196,7 | | 0,68 (0,54-0,87) | 747 (11,7) | 1826,4 | | 1,22 (1,13-1,33) |
| Parda | 238 (58,3) | 116,3 | | 1,13 (0,92-1,39) | 546 (51,4) | 266,3 | | 0,93 (0,82-1,05) | 3338 (52,3) | 1592,6 | | 1,07 (1,01-1,13) |
| Escolaridade | | | 0,06 | | | | 0,89 | | | | < 0,001 | |
| Até 11 anos de estudo | 197 (79,8) | 64,0 | | | 604 (85,0) | 195,0 | | | 4596 (87,5) | 1486,9 | | |
| Acima de 11 anos de estudo | 50 (20,2) | 85,9 | | 1,34 (0,98-1,83) | 107 (15,0) | 176,6 | | 0,91 (0,74-1,11) | 657 (12,5) | 1003,1 | | 0,67 (0,62-0,73) |
| Faixa etária | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | | | | < 0,001 | |
| 0 a 9 anos | 41 (7,6) | 71,4 | | | 53 (3,8) | 91,2 | | | 233 (2,7) | 394,9 | | |
| 10 a 19 anos | 57 (10,6) | 98,8 | | 1,38 (0,93-2,07) | 96 (6,9) | 174,2 | | 1,91 (1,37-2,67) | 553 (6,3) | 1035,6 | | 2,62 (2,25-3,06) |
| 20 a 59 anos | 352 (65,7) | 152,2 | | 2,13 (1,54-2,95) | 963 (68,8) | 411,7 | | 4,51 (3,42-5,95) | 6303 (72,2) | 2649,4 | | 6,72 (5,89-7,66) |
| 60 anos ou mais | 86 (16,0) | 170,3 | | 2,38 (1,64-3,46) | 287 (20,5) | 527,6 | | 5,79 (4,32-7,76) | 1643 (18,8) | 2949,7 | | 7,49 (6,53-8,59) |

DISCUSSÃO

A análise descritiva do presente estudo permite relacionar características temporais, espaciais e sociodemográficas com a Chikungunya.

Quanto ao tempo, os dados analisados permitem observar um aumento progressivo na incidência de Chikungunya. Houve um aumento de 2,6 vezes entre 2018 e 2019,

ao passo que, no ano de 2020, a incidência foi mais de seis vezes maior quando comparada ao ano anterior, caracterizando uma epidemia no Espírito Santo nesse ano. Dados centralizados na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde dão conta de que o Espírito Santo apresentou a maior incidência de casos prováveis de Chikungunya nas primeiras 27 semanas (janeiro a junho) de 2020, em todo o Brasil (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, 2020). Ao comparar-se os dados de notificação de outros estados, nos anos anteriores à explosão de casos ocorrida em 2020, destaca-se a transmissão no Rio de Janeiro nos anos de 2018 e 2019, quando foram notificados 45 mil e 100 mil casos, respectivamente (BRAZIL MINISTRY OF HEALTH, [s.d.]). A alta susceptibilidade da população capixaba, a disponibilidade do vetor e a proximidade geográfica entre Espírito Santo e Rio de Janeiro podem ser indicados como os principais fatores que justificam o alto crescimento no ano de 2020. A incidência acumulada de 2.198,2 casos por milhão em 2020 traz um alerta às autoridades no sentido de estabelecer estratégias de controle da disseminação do vetor e sobre o atendimento aos afetados. Cabe ressaltar o potencial incapacitante da doença em longo prazo e a necessidade de acompanhamento desses pacientes.

A sazonalidade da transmissão do Chikungunya no Brasil estabeleceu-se nos últimos anos, com os casos concentrados principalmente entre os meses de abril e julho. No presente estudo, a distribuição mensal de casos não diferiu de tal padrão. No ano de 2020, houve um leve deslocamento de casos para o período de janeiro a março, o que pode ser explicado pela precipitação atipicamente alta no mês de novembro do ano anterior.

A distribuição espacial nos anos de estudo demonstra uma disseminação territorial da Chikungunya no Espírito Santo, dos anos de menor incidência até o ano epidêmico de 2020. De modo geral, 76% dos municípios apresentaram ao menos um caso em 2020, o dobro em relação a 2018. Quanto às regiões, houve alto risco de transmissão destacadamente nas regiões Sul e Metropolitana. Na região sul, o município de Cachoeiro de Itapemirim foi o centro focal, com posterior disseminação para as cidades circunvizinhas, estendendo-se para quase todos os municípios da região. O alto número de casos nessa região pode ser explicado pela divisa territorial com o estado do Rio de Janeiro, o qual apresentou uma grande epidemia de Chikungunya entre 2018 e 2019. A região Metropolitana possui uma alta concentração populacional,

além de receber alto fluxo de viajantes de estados vizinhos, fatores que usualmente contribuem para o aumento no número de casos de arboviroses (WEAVER et al., 2018).

Quanto à variável sexo, observou-se um acometimento significativamente maior em mulheres. Enquanto, no continente asiático, tem-se observado frequência de casos similar entre os sexos ou com predominância em homens (BADAR et al., 2021; KHONGWICHIT et al., 2021; MURHEKAR et al., 2019), diversos estudos realizados na América do Sul e no Caribe revelam maior frequência de casos em mulheres (DA SILVA NETO et al., 2022; KHATUN et al., 2015; NSOESIE et al., 2015; VIDAL et al., 2020). Outros estudos indicam maior sintomatologia crônica em mulheres, quando comparadas aos homens (ESSACKJEE et al., 2013; RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016; SISSOKO et al., 2009). Essa maior tendência de casos em mulheres pode ser parcialmente explicada pela maior exposição ao vetor, em razão do maior tempo de permanência no domicílio. A maior procura pelos serviços de saúde também pode explicar parcialmente tal diferença. Existem hipóteses, não completamente testadas, de que o ciclo menstrual e a ovulação podem levar ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia explicar o maior acometimento de mulheres (WILLIS, 2003).

No que diz respeito à variável raça, observou-se significância estatística para associação com a doença, porém os grupos de maior incidência variaram nos três anos de análise. A TI foi maior em pardos em 2018, brancos em 2019 e negros em 2020. Portanto, não foi possível estabelecer associação entre a Chikungunya e um grupo específico.

Quanto ao grau de escolaridade dos indivíduos afetados, houve uma incidência maior nas pessoas com até 11 anos de estudo no ano de 2020. Pode-se sugerir que a proteção em indivíduos com maior escolaridade seja resultado de uma menor vulnerabilidade social. Não houve significância estatística na associação entre variável e doença considerando indivíduos com menor ou maior escolaridade nos anos de 2018 e 2019, o que pode ser consequência das menores frequências de CHIK nestes anos, que podem ser insuficientes para evidenciar a associação de determinado grupo.

Com relação à faixa etária, nos três anos de análise, observa-se uma incidência que aumenta progressivamente com o aumento da idade, sendo os idosos os mais

atingidos, relativamente. Esse achado corrobora a observação de Fred *et al.* em um estudo da epidemia nas Ilhas Reunião, em 2016 (FRED *et al.*, 2018). Os idosos devem ser observados com cuidado porque, além de mostrarem maior incidência, também apresentam maior risco de desenvolverem a forma crônica da Chikungunya (ESSACKJEE *et al.*, 2013; RODRÍGUEZ-MORALES *et al.*, 2016; SCHILTE *et al.*, 2013; SISSOKO *et al.*, 2009).

Em conclusão, os resultados apresentados no estado do Espírito Santo evidenciam uma realidade que pode ser extrapolada a outras regiões e mostram que o controle de arboviroses emergentes necessita de ações integradas entre serviços de vigilância, unidades de saúde e a sociedade civil para sua adequada eficácia. Além disso, territórios administrativos vizinhos devem trabalhar em consonância no sentido de conter a dispersão do vírus. Quanto às estratégias de saúde relacionadas a prevenção, educação em saúde e controle dos vetores, no que diz respeito à sazonalidade, existe uma solidificação do entendimento de que a CHIK tem maior ocorrência nos meses de abril a julho, período em que as ações devem ser fortificadas. Além disso, os municípios de Cachoeiro de Itapemirim e a região da grande Vitória devem ser priorizados devido às altas incidências apresentadas. Os grupos sociodemográficos que apresentaram maior risco foram mulheres, negros, indivíduos com menor escolaridade e idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADAR, N. et al. Epidemiology of Chikungunya virus isolates 2016–2018 in Pakistan. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 11, p. 6124–6131, 23 nov. 2021.

BATTISTI, V.; URBAN, E.; LANGER, T. Antivirals against the Chikungunya Virus. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1307, 5 jul. 2021.

BOUQUILLARD, É.; COMBE, B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. **Joint Bone Spine**, v. 76, n. 6, p. 654–657, dez. 2009.

BRASIL. **Plano de Contingência Nacional para a Febre de Chikungunya**. Brasília, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Chikungunya : manejo clínico. Brasília, 2017. 65 p. , [s.d.]

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil. Brasília, 2014. 100 p. [s.d.].

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes aegypti* (dengue, Chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 46, 2020. 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS - Informações de Saúde (TABNET) <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/chikunes.def>. acesso em 14 de abril de 2023.

BROUARD, C. et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. **Transfusion**, v. 48, n. 7, p. 1333–1341, jul. 2008.

DA SILVA NETO, S. R. et al. Arboviral disease record data - Dengue and Chikungunya, Brazil, 2013–2020. **Scientific Data**, v. 9, n. 1, p. 198, 10 mai 2022.

DE LAMBALLERIE, X. et al. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? **Virology Journal**, v. 5, n. 1, p. 33, 2008.

DE LIMA CAVALCANTI, T. Y. V. et al. A review on Chikungunya Virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. **Viruses**, v. 14, n. 5, p. 969, 5 mai. 2022.

DIALLO, D. et al. Landscape ecology of sylvatic Chikungunya Virus and mosquito vectors in Southeastern Senegal. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, p. e1649, 12 jun. 2012.

DICKSON, S. H. **On dengue: its history, pathology, and treatment**. 23 p. Philadelphia, 1839.

- ESSACKJEE, K. et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgraduate Medical Journal**, v. 89, n. 1054, p. 440–447, 1 ago. 2013.
- FISCHER, M.; STAPLES, J. E. Notes from the field: Chikungunya Virus spreads in the Americas - Caribbean and South America, 2013-2014. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 22, p. 500–501, 6 jun. 2014.
- FORATTINI, O. P. Identificação de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 244–245, jun. 1986.
- FRED, A. et al. Individual and contextual risk factors for Chikungunya Virus infection: the SEROCHIK cross-sectional population-based study. **Epidemiology and Infection**, v. 146, n. 8, p. 1056–1064, 3 jun. 2018.
- GÉRARDIN, P. et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya Virus infection: The CHIMERE cohort study on Reunion Island. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2996, 17 jul. 2014.
- GRANDADAM, M. et al. Chikungunya Virus, Southeastern France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 910–913, mai. 2011.
- GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 18, n. 3, p. 215–227, set. 2004.
- GRIFFIN D. E. Alphaviruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.). **Fields virology**. Sexta edição, p. 651–686. Philadelphia, 2013.
- HALSTEAD, S. B. Reappearance of Chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, abr. 2015.
- HOCHEDÉZ, P. et al. Chikungunya infection in travelers. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 10, p. 1565–1567, out. 2006.
- HONÓRIO, N. A. et al. The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1203–1214, jun. 2009.
- HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 906–908, mai. 2015.
- HUCKE, F. I. L.; BUGERT, J. J. Current and promising antivirals against Chikungunya Virus. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 618624, 15 dez. 2020.
- JAVELLE, E. et al. Inflammation of the external ear in acute Chikungunya infection: Experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. **Journal of Clinical Virology**, v. 59, n. 4, p. 270–273, abr. 2014.
- JUPP, P. G. et al. Laboratory vector studies on six mosquito and one tick species with Chikungunya Virus. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 1, p. 15–19, jan. 1981.

- KHATUN, S. et al. An outbreak of Chikungunya in rural Bangladesh, 2011. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003907, 10 jul. 2015.
- KHONGWICHIT, S. et al. Large-scale outbreak of Chikungunya Virus infection in Thailand, 2018–2019. **PLOS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0247314, 10 mar. 2021.
- KULLDORFF M. **SaTScan User Guide v9.4. New York: National Cancer Institute; 2015.** , 2015.
- KUMAR, M.; SUDEEP, A. B.; ARANKALLE, V. A. Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against Chikungunya Virus. **Vaccine**, v. 30, n. 43, p. 6142–6149, set. 2012.
- LEE, R. C. H.; CHU, J. J. H. Proteomics profiling of Chikungunya-infected *Aedes albopictus* C6/36 cells reveal important mosquito cell factors in virus replication. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003544, 4 mar. 2015.
- LÓPEZ-CAMACHO, C. et al. Assessment of immunogenicity and neutralisation efficacy of viral-vectored vaccines against Chikungunya Virus. **Viruses**, v. 11, n. 4, p. 322, 3 abr. 2019.
- MCINTOSH, B. M. et al. Further studies on the Chikungunya outbreak in Southern Rhodesia in 1962. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 58, n. 1, p. 45–51, 17 mar. 1964.
- MEDLOCK, J. M. et al. A Review of the invasive mosquitoes in Europe: Ecology, public health risks, and control options. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 6, p. 435–447, jun. 2012.
- MOHAN, A. et al. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: Lessons learned from the re-emerging epidemic. **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 54–63, 2010.
- MOLONEY, R. M. et al. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: A systematic review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 5, p. 882–891, 7 mai. 2014.
- MONLUN, E. et al. Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of Eastern Senegal. **Bull Soc Pathol Exot**, v. 86, n. 1, p. 21–28, 1993.
- MURHEKAR, M. et al. Epidemiology of Chikungunya based on laboratory surveillance data—India, 2016–2018. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 113, n. 5, p. 259–262, 1 mai. 2019.
- NSOESIE, E. O. et al. Spatial and temporal clustering of Chikungunya Virus transmission in Dominica. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, p. e0003977, 14 ago. 2015.
- NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya Virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 102, 30 dez. 2015.
- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory with**

Autochthonous Transmission 2013-2014 (to week noted); Epidemiological Week / EW 29. 2013.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **PLISA Health Information Platform for the Americas**. <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en.html>, acesso em 22 de março de 2023.

PEREIRA-DOS-SANTOS, T. et al. A systematic review: Is *Aedes albopictus* an efficient bridge vector for zoonotic arboviruses? **Pathogens**, v. 9, n. 4, p. 266, 7 abr. 2020.

PHADUNGSOMBAT, J. et al. A novel sub-lineage of Chikungunya Virus East/Central/South African genotype Indian Ocean lineage caused sequential outbreaks in Bangladesh and Thailand. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1319, 17 nov. 2020.

POWELL, J. R.; TABACHNICK, W. J. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* - A review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. suppl 1, p. 11–17, 2013.

POWERS, A. M. et al. Re-emergence of Chikungunya and o'nyong-nyong viruses: Evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. **Microbiology**, v. 81, n. 2, p. 471–479, 1 fev. 2000.

POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of Chikungunya Virus: Re-emergence of a zoonotic arbovirus. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 9, p. 2363–2377, 1 set. 2007.

RENAULT, P. et al. L'épidémie de Chikungunya à la Réunion et à Mayotte, France, 2005–2006: le contexte et les questions de surveillance et d'évaluation posées. **Bull Epidemiol Hebd**, v. 38, p. 343–346, 2008.

REZZA, G. et al. Infection with Chikungunya Virus in Italy: An outbreak in a temperate region. **The Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1840–1846, dez. 2007.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, jan. 1955.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. et al. Prevalence of post-Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 68, n. 12, p. 1849–1858, dez. 2016.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 21 mar. 2013.

SCHUFFENECKER, I. et al. Genome microevolution of Chikungunya Viruses causing the Indian Ocean outbreak. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 7, p. e263, 23 mai. 2006.

SERGON, K. et al. Drought-associated Chikungunya emergence along coastal East Africa. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, n. 3, p. 405–407, 1 mar. 2007.

- SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 10 mar. 2009.
- SMITH, C. E. G. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 59, n. 10, p. 243–51, out. 1956.
- SOUZA, E. C. DE O. et al. Varredura espaço-temporal para identificação de áreas de risco para hospitalização de crianças por asma em Mato Grosso. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190019, 2019.
- SUHRBIER, A.; JAFFAR-BANDJEE, M.-C.; GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 7, p. 420–429, 8 jul. 2012.
- TAUBITZ, W. et al. Chikungunya fever in travelers: Clinical presentation and course. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 1, p. e1–e4, 1 jul. 2007.
- THIBERVILLE, S.-D. et al. Chikungunya fever: A clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, p. e2004, 17 jan. 2013.
- TORRES, J. R. et al. Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: A Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 51, p. 85–88, out. 2016.
- TRAORE-LAMIZANA, M. et al. Vectors of Chikungunya Virus in Senegal: Current data and transmission cycles. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 2, p. 281–286, 1 fev. 1999.
- TSETSARKIN, K. A. et al. A single mutation in Chikungunya Virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 12, p. e201, 7 dez. 2007.
- TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; WEAVER, S. C. Interspecies transmission and Chikungunya Virus emergence. **Current Opinion in Virology**, v. 16, p. 143–150, fev. 2016.
- VICENTE, C. R. et al. Influence of demographics on clinical outcome of dengue: A cross-sectional study of 6703 confirmed cases in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 1, p. 46–53, 9 jan. 2017.
- VIDAL, O. M. et al. Chikungunya outbreak (2015) in the Colombian Caribbean: Latent classes and gender differences in virus infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 6, p. e0008281, 3 jun. 2020.
- VOLK, S. M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya Virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–6504, jul. 2010.

WANG, E. et al. Chimeric Chikungunya Viruses are nonpathogenic in highly sensitive mouse models but efficiently induce a protective immune response. **Journal of Virology**, v. 85, n. 17, p. 9249–9252, set. 2011.

WEAVER, S. C. et al. Zika, Chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. **Annual Review of Medicine**, v. 69, n. 1, p. 395–408, 29 jan. 2018.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231–1239, 26 mar. 2015.

WILLIS, C. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. **Human Reproduction**, v. 18, n. 6, p. 1173–1178, 1 jun. 2003.

YAKOB, L. Predictable Chikungunya infection dynamics in Brazil. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1889, 26 ago. 2022.

ZHAO, Z. et al. Co-immunization with CHIKV VLP and DNA vaccines induces a promising humoral response in mice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 655743, 24 mar. 2021.