

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Manuella Carvalho Feitosa

Vigilância de dengue e chikungunya:

avaliação de diretrizes clínicas e distribuição espacial e temporal no extremo norte brasileiro

Rio de Janeiro

2021

Manuella Carvalho Feitosa

Vigilância de dengue e chikungunya:

avaliação de diretrizes clínicas e distribuição espacial e temporal no extremo norte brasileiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof^a. Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg.

Coorientadora: Prof^a. Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: **Dengue and chikungunya surveillance:** evaluation of clinical guidelines, spatial and temporal distribution in the northernmost state of Brazil.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

F311v Feitosa, Manuella Carvalho.
Vigilância de dengue e chikungunya: avaliação de diretrizes clínicas e distribuição espacial e temporal no extremo norte brasileiro / Manuella Carvalho Feitosa. — 2021.
126 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientadora: Yara Hahr Marques Hökerberg.
Coorientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Guias de Prática Clínica como Assunto. 2. Avaliação em Saúde.
3. Infecções por Arbovirus. 4. Monitoramento Epidemiológico.
5. Análise Espaço-Temporal. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.571

Manuella Carvalho Feitosa

Vigilância de dengue e chikungunya:

avaliação de diretrizes clínicas e distribuição espaço-temporal no extremo norte brasileiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral

Aprovada em: 22 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Christovam de Castro Barcellos Neto
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Prof^a. Dra. Regina Paiva Daumas
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – Instituto de Ciências Exatas

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof^a. Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Rio de Janeiro

2021

Dedico essa tese às mulheres que lutaram e lutam para quebrar paradigmas,
especialmente, àquelas que precisam conciliar a carreira
acadêmica/profissional com a maternidade.

AGRADECIMENTOS

Foi uma longa trajetória percorrida até aqui, quase cinco anos de doutoramento. Durou mais do que eu esperava e representou além das minhas expectativas. Então, serão muitos agradecimentos e, mesmo assim, estou certa de que não serão suficientes.

À Deus e a Maria, por iluminarem meus caminhos e me resguardarem de todo mal. À minha mãe, Lúcia Helena, por perceber minha “tendência” feminista desde cedo e me alertar que a formação acadêmica seria o meu melhor casamento. Ao meu pai, Manoel Filho, por me ensinar que devemos valorizar cada detalhe dessa jornada, pois nada foi ou será fácil, e que a educação é o melhor caminho para mudar nossa realidade. Aos meus irmãos, Max Weber, Marco Aurélio, Mariana e André (*in memoriam*), cunhados, sobrinhos, demais familiares e amigos de infância, por serem incessantes incentivadores e apoiadores.

Aos professores das 21 disciplinas que cursei durante o doutorado (se tivesse tempo teria cursado outras mais), fundamentais para minha formação. Foi uma honra o convívio com vocês, cada um me inspirou de alguma forma e plantou uma semente de conhecimentos em mim. Em especial, agradeço à professora Dra. Mariza Theme, pois além de ter cumprido excepcionalmente seu papel de mestre, foi fundamental para que eu não abandonasse o doutorado. Ela e o Dr. Paulo Pavão foram meus pilares de sustentação em um momento de grande fragilidade. Serei eternamente grata.

Agradeço aos seres humanos singulares, com formações profissionais diversas, oriundos de diferentes regiões do Brasil e até de fora do país (nosso inesquecível amigo Kevin), que aproveitaram a interdisciplinaridade e conviveram de forma harmoniosa durante as disciplinas da pós-graduação, tirando o melhor proveito possível dessa experiência. Em especial, aos amigos Maíra e Ulisses, pelas caronas, pelos momentos de estudos e de diversão, Bárbara e Breno, por terem me acolhido e dividido o apartamento comigo, tornando-
verdadeiros irmãos e meu porto seguro no RJ. Aprendi muito com vocês e carreguei cada um em meu coração.

Preciso agradecer a uma pessoa que atendeu meu pedido de ajuda durante o doutorado e continua me ajudando até hoje: Pedro Henrique Leite. Nos conhecemos na ENSP, ainda durante o processo seletivo, mas nem de longe imaginávamos que embarcaríamos na aventura mais louca das nossas vidas. Hoje, além de amigos, somos pais do Pedrinho (que nasceu durante o doutorado), companheiros e parceiros de trabalho. Eu teria concluído o doutorado se ele não tivesse entrado na minha vida? Certamente! Talvez até dentro do prazo. Mas prefiro a complexidade e a intensidade de como tudo aconteceu. Então, preciso registrar aqui que ele foi

fundamental nesse processo, participou ativamente da minha vida e da minha tese. Agradeço, também, aos meus sogros Matildes e Iuri Leite, por terem me acolhido com todo carinho e nos dado o suporte necessário. Ao meu filho, Pedro Leite, que, de uma forma inexplicável, consome e recarrega minhas energias diariamente, é minha fonte inesgotável de força e entusiasmo para seguir vivendo e evoluindo.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Yara Hökerberg, por todos os ensinamentos compartilhados, pelos “puxões de orelha” necessários e por me compreender e me acolher diante das situações que vivenciei durante essa trajetória. À minha coorientadora, Dra. Raquel Vasconcellos, por ter contribuído significativamente com esse trabalho, sempre solícita, mesmo com o pouco tempo disponível, e por me transmitir tranquilidade. À Adlinele Cunha e à Bruna Hellen por terem ajudado na geocodificação dos casos dengue e chikungunya de Boa Vista.

Aos membros das bancas de qualificação e de defesa, pelo tempo dedicado à essa tarefa e por contribuírem para o aperfeiçoamento desse trabalho.

À Lilian (SECA), por ter respondido às minhas dúvidas e solicitações prontamente, e a todos os trabalhadores da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, fundamentais para o andamento das atividades dos programas de pós-graduação dessa Escola.

Não posso deixar de agradecer à Alessandra Martins, minha chefe imediata na Vigilância Epidemiológica Hospitalar, por me incentivar a cursar o doutorado e autorizar a minha liberação. À minha equipe de trabalho por me apoiar e torcer pelas minhas conquistas e à Secretaria Estadual de Saúde de Roraima por ter entendido que a minha liberação para cursar o doutorado era de interesse da gestão. Agradeço, também, aos professores do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Roraima que foram favoráveis à minha licença para cursar a pós-graduação, em especial, à Dra. Jackeline Maciel pelo apoio e amizade de sempre. Agradeço, ainda, às funcionárias do berçário *Happy Baby*, especialmente à vovó Lene e à tia Débora, que cuidam do meu filho com carinho e foram fundamentais para que eu conseguisse concluir essa tese. Aos meus alunos, por me instigar a buscar novos conhecimentos, a aprender novas formas de ensinar e a evoluir profissionalmente e pessoalmente.

Por fim, agradeço a cada obstáculo que tive que enfrentar para sair de Roraima e chegar ao Rio de Janeiro, e aos que surgiram durante a trajetória do doutorado, pois eles aguçaram a minha teimosia, me fortaleceram e me fizeram ter a certeza de que esse era o caminho que eu precisava trilhar.

I still believe that the ideas which inspired us then are the only way to real social progress.

You cannot hope to build a better world without improving the individuals.

*To that end each of us must work for his own improvement,
and at the same time share a general responsibility for all humanity,
our particular duty being to aid those to whom we think we can be most useful.*

CURIE, 1923.

RESUMO

Nos últimos anos, foi comprovada a circulação simultânea de dengue e chikungunya no Brasil. O diagnóstico diferencial e recomendações sobre vigilância dessas arboviroses estão descritos em diretrizes clínicas com pouca avaliação crítica sobre o seu desenvolvimento. Paralelamente, no extremo norte do Brasil, Roraima tem enfrentado desafios na saúde intensificados pela pressão migratória da Venezuela. Os objetivos desta tese foram: 1) Avaliar a qualidade metodológica de diretrizes nacionais e internacionais sobre vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya; 2) Analisar a distribuição espacial e temporal dessas arboviroses em Roraima. **No estudo 1**, descritivo de avaliação, quatro avaliadores independentes aplicaram a ferramenta *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist II* (AGREE II) para avaliar a qualidade metodológica das diretrizes de dengue e chikungunya da Organização Mundial e Panamericana da Saúde (OMS e OPAS) e do Ministério da Saúde brasileiro (MS). As diretrizes internacionais de dengue foram as mais bem pontuadas, sendo recomendadas com modificações. Já as de chikungunya obtiveram pontuações globais baixas. Os domínios com maiores níveis de conformidade foram “clareza da apresentação” e “escopo e propósito”, e os de menor foram “independência editorial” e “rigor no desenvolvimento”. A falta de transparência na seleção das evidências e formulação das recomendações pode comprometer a confiança nessas diretrizes. **No estudo 2**, ecológico e inferencial, casos prováveis de dengue e de chikungunya ocorridos em Roraima (2013 a 2019) foram utilizados para elaborar mapas temáticos com as taxas de incidência suavizadas e mapas de densidade de Kernel, para calcular estatísticas de autocorrelação espacial, identificando *hot spots* e *cool spots*, e para elaborar modelos de Regressão de Poisson Geograficamente Ponderadas (GWPR) com variáveis socioeconômicas como variáveis explicativas. Os quatro sorotipos de dengue circularam em Roraima. A partir de 2017 os casos de dengue começaram a se concentrar em Boa Vista e houve uma epidemia de chikungunya nesse ano. Não houve sobreposição temporal de epidemias e nem sazonalidade, mas identificamos *hot spots* na zona oeste da capital com forte sobreposição espacial de dengue e chikungunya. Renda mensal do domicílio esteve associada à incidência de dengue e chikungunya, e densidade populacional inversamente associada à incidência de dengue, sem heterogeneidade espacial na intensidade dos efeitos. Esses resultados podem auxiliar os gestores na identificação de regiões com riscos simultâneos dessas arboviroses, para as quais ações de prevenção devem ser direcionadas.

Palavras-chave: Guias de Prática Clínica como Assunto. Avaliação em saúde. Infecções por Arbovírus. Vigilância Epidemiológica. Análise Espaço-Temporal.

ABSTRACT

In recent years, the simultaneous circulation of dengue and chikungunya in Brazil has been proven. The differential diagnosis and recommendations on the surveillance of these arboviruses are described in clinical guidelines with little critical assessment of their development. At the same time, in the far North of Brazil, Roraima has faced challenges in the health sector, intensified by migration flows from Venezuela. The objectives of this thesis were: 1) Evaluate the methodological quality of national and international guidelines on surveillance and clinical management of dengue and chikungunya; 2) Analyze the spatial and temporal distribution of these arboviruses in Roraima. **In study 1**, a descriptive evaluation, four independent appraisers applied the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Reporting Checklist II (AGREE II) instrument to assess the methodological quality of the dengue and chikungunya guidelines published by the World and the Pan American Health Organization (WHO and PAHO), and the Brazilian Ministry of Health (MS). The international guidelines on dengue showed the highest scores, being recommended with modifications. On the other hand, guidelines on chikungunya showed low overall scores. The domains with highest quality were "clarity of presentation" and "scope and purpose", and those with the lowest were "editorial independence" and "rigor during development". The lack of transparency in the criteria for selecting the evidence and formulating the recommendations may compromise confidence in these guidelines. **In study 2**, of ecological and inferential nature, probable cases of dengue and chikungunya that occurred in Roraima (2013-2019) were used to elaborate thematic maps with smoothed incidence rates and Kernel density maps, to estimate spatial autocorrelation statistics, identify hot and cold spots, and adjust Geographically Weighted Poisson Regression (GWPR) models with socioeconomic variables as explanatory variables. All four dengue serotypes circulated in Roraima. As of 2017, dengue cases started to become more concentrated in Boa Vista and there was an epidemic of chikungunya in that year. There was no temporal overlap of epidemics or seasonality, but hot spots in the West of the capital were identified, with strong spatial overlap of dengue and chikungunya. Monthly household income was directly associated with dengue and chikungunya incidence, and population density was inversely associated with dengue incidence, without spatial heterogeneity in the intensity of the effects. These results can help decision makers identify regions with simultaneous risks of these arboviruses, for which prevention actions should be directed.

Keywords: Practice Guidelines as Topic. Health Evaluation. Arbovirus Infections. Epidemiological Monitoring. Spatio-Temporal Analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Variáveis do estudo e suas respectivas fontes de dados.....	49
Segundo artigo:	
Figura 1 - Mapa político do Brasil com seus estados (A), de Roraima com sua divisão territorial por municípios (B) e da área urbana de Boa Vista, capital de Roraima, com demarcação de bairros e zonas (C).....	96
Figura 2 - Series temporais de casos prováveis de dengue (A) e de chikungunya (B), por semana epidemiológica da data do registro do caso em Roraima, Boa Vista e demais municípios de Roraima, Brasil, 2013-2019.....	97
Figura 3 - Distribuição espaço-temporal das taxas de incidências suavizadas de dengue e de chikungunya em Roraima, Brasil, 2013-2019.....	98
Figura 4 - Distribuição espaço-temporal das taxas de incidências suavizadas de Dengue e de Chikungunya em Boa Vista, capital de Roraima, Brasil, 2013-2019.....	98
Figura 5 - Kernel dos casos prováveis de chikungunya registrados durante a epidemia de 2017 (A) e dos casos prováveis de dengue registrados durante a epidemia de 2019 (B), Boa Vista, Roraima, Brasil.....	99
Figura 6 - Distribuição de clusters espaciais de bairros, segundo taxas de incidência padronizadas de chikungunya em 2017 e de dengue em 2019, Boa Vista, Roraima, Brasil.....	99
Figura 7 - Distribuição das variáveis socioeconômicos por bairros de Boa Vista, Roraima, Brasil, 2010.....	100
Figura A - Distribuição de clusters espaciais de bairros, segundo resíduos dos modelos explicativos das incidências de chikungunya em 2017 e de dengue em 2019, Boa Vista, Roraima, Brasil.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estabelecimentos públicos de saúde de Roraima registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Brasil em julho de 2019, segundo município.....	44
Tabela 2 - Seleção de casos prováveis de dengue elegíveis para as análises. Roraima, 2013 a 2019.....	48
Tabela 3 - Seleção de casos prováveis de chikungunya elegíveis para as análises. Roraima, 2014 a 2019.....	49
Primeiro artigo:	
Tabela 1 - Qualidade metodológica das diretrizes internacionais e brasileiras de dengue e chikungunya, segundo o Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist (AGREE II).....	54
Tabela 2 - Proporção de conformidade de diretrizes internacionais e brasileiras de dengue e de chikungunya aos itens dos domínios do Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist (AGREE).	55
Tabela 3 - Recomendações presentes nas diretrizes clínicas de dengue do Ministério da Saúde brasileiro, da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).....	56
Tabela 4 - Recomendações presentes nas diretrizes clínicas de chikungunya da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde brasileiro.....	57
Segundo artigo (suplementos):	
Tabela A - Distribuição dos casos prováveis de dengue (sorotipos de DENV circulantes) e de chikungunya, e da proporção de confirmação laboratorial, Roraima, Brasil, 2013-2019.....	101
Tabela B - Distribuição dos coeficientes das variáveis socioeconômicas que contribuíram significativamente para explicar as variações nas taxas de incidência de dengue (2019) e de chikungunya (2017) em Boa Vista, e das deviances explicativas dos modelos.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist</i>
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist II</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
API	<i>Application Programming Interface</i>
Arbovírus	<i>Arthropod-borne virus</i>
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CHIKV	Chikungunya vírus
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CSP	Cadernos de Saúde Pública
DENV	Dengue vírus
ECSA	<i>Eastern Central and Southern Africa</i>
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
Gi*	Estatística <i>Getis-Ord Gi*</i>
GWPR	Regressões de Poisson Geograficamente Ponderadas
HGR	Hospital Geral de Roraima
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de 95% de Confiança
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
LISA	<i>Local Indicators of Spatial Association</i>
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>National Health Service Management Executive</i>
NS1	Non Structural 1

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Riscos Relativos
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SESAU-RR	Secretaria Estadual de Saúde de Roraima
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNVE	Sistemas Nacionais de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCU	Tribunal de Contas da União
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidades da Federação
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEMÁTICO.....	16
2.1	DENGUE E CHIKUNGUNYA NO CONTEXTO MUNDIAL E NACIONAL	16
2.1.1	Aspectos clínicos e o desafio do diagnóstico diferencial.....	18
2.2	DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS SOBRE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA DE DENGUE E CHIKUNGUNYA.....	21
2.2.1	Instrumentos para avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de prática clínica.....	23
2.3	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ARBOVIROSES NO BRASIL.....	28
2.3.1	Análise espacial aplicada a área da saúde.....	32
2.3.2	Distribuição espacial e temporal de arboviroses.....	36
2.3.3	Arboviroses no contexto de Roraima e a atenção à saúde.....	39
3	OBJETIVOS.....	46
4	MÉTODOS.....	47
4.1	ESTUDO 1.....	47
4.2	ESTUDO 2.....	48
5	RESULTADOS.....	51
5.1	ARTIGO 1 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE DIRETRIZES DE VIGILÂNCIA E MANEJO CLÍNICO DE DENGUE E CHIKUNGUNYA.....	51
5.2	ARTIGO 2 - DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE DENGUE E CHIKUNGUNYA EM RORAIMA, EXTREMO NORTE DO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO.....	65
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
	REFERÊNCIAS.....	105
	ANEXO A - APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II.....	118
	ANEXO B - FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DE DENGUE E CHIKUNGUNYA.....	120
	ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP ENSP/FIOCRUZ.....	122

1 INTRODUÇÃO

A disseminação global e a crescente incidência de dengue nos últimos 50 anos, com complicações que podem requerer tratamento hospitalar e ser fatais, ressaltam a necessidade crítica de desenvolvimento de pesquisas para melhorar a prevenção, o diagnóstico e a geração de modelos preditivos dessa arbovirose. Paralelamente, a emergência e disseminação do vírus chikungunya (CHIKV) pelas Américas, com uma carga considerável da doença crônica incapacitante decorrente dessa infecção, sem nenhuma vacina ou intervenções terapêuticas específicas disponíveis para ambas, destacam a relevância e impacto dessas doenças na saúde coletiva. Reforça-se, ainda, que novos surtos de arboviroses em diferentes partes do mundo podem iniciar epidemias com manifestações mais graves do que as atualmente observadas, sendo necessário reavaliar os mecanismos de vigilância (HIGUERA; RAMÍREZ, 2019; MARTINEZ; GARZA; CUELLAR-BARBOZA, 2019; MATHEW et al., 2017; SILVA; DERMODY, 2017; WILDER-SMITH et al., 2018).

O diagnóstico diferencial de dengue e chikungunya implica em intensa divulgação sobre essas arboviroses entre as equipes de saúde e adoção de definições de caso com elevada especificidade, baseadas em evidências científicas. Por outro lado, para o desenvolvimento de planos de resposta que otimizem a alocação de recursos humanos e financeiros, é fundamental que os profissionais implementem uma vigilância robusta de casos, capaz de gerar informações que reflitam a real situação epidemiológica (BRAGA et al., 2017; DONALISIO; FREITAS, 2015; WEAVER, 2014).

Nesse contexto, faz-se necessária a disponibilização de diretrizes no intuito de orientar os profissionais de saúde a ofertarem uma assistência com diagnóstico oportuno, assim como adequado manejo clínico e registro de casos de dengue e de chikungunya. Todavia, é importante utilizar estratégias para identificar diretrizes que utilizam padrões de desenvolvimento capazes de assegurar que as recomendações sejam baseadas em evidências confiáveis para garantir que as de mais alta qualidade sejam implementadas (BROUWERS et al., 2010d; QASEEM et al., 2012). O primeiro artigo dessa tese objetivou fazer essa análise crítica da qualidade metodológica de diretrizes de dengue e de chikungunya, confrontando os resultados com a literatura disponível.

Ademais, diante da circulação concomitante do vírus dengue (DENV) e CHIKV, é pertinente avaliar a dinâmica de propagação e de distribuição espacial e temporal das duas doenças para compreender o atual cenário epidemiológico e auxiliar no direcionamento das ações de prevenção. Estudos que analisam a coocorrência dessas arboviroses, bem como os

efeitos de fatores ambientais e socioeconômicos nas incidências, foram desenvolvidos em outros países e, em sua maioria, na região sudeste do Brasil, sendo que poucos avaliaram a sobreposição espacial ou temporal de dengue e chikungunya (BISANZIO et al., 2018; DESJARDINS et al., 2018; FREITAS et al., 2019; ROSSI et al., 2018; VEGA et al., 2019). Compreende-se a relevância de estudar esses aspectos em Roraima, uma região de tríplice fronteira que vem sofrendo crescente pressão migratória de países vizinhos em crise econômica e conflitos sociais. O contexto de Roraima é agravado pela distância geográfica das regiões do Brasil com maior desenvolvimento econômico e infraestrutura em saúde, e pelo histórico de isolamento pioneiro de vírus emergentes ou reemergentes (ACOSTA et al., 2011; MENESES et al., 2019; NUNES et al., 2012; OSANAI et al., 1983; SOUSA et al., 2018; TEMPORÃO et al., 2011). Nesse sentido, desenvolveu-se o segundo artigo da tese, com o propósito de identificar e compreender padrões de distribuição espacial e temporal desses arbovírus em Roraima entre os anos de 2013 e 2019, auxiliando no reconhecimento de áreas onde as intervenções devem ser realizadas de forma prioritária para otimização do uso dos recursos e fornecendo subsídios para melhorar a gestão dos serviços de saúde e de vigilância, com foco nas áreas mais afetadas por ambas as arboviroses.

Antes de aprofundar nas especificidades de cada um dos estudos supracitados, o tema será contextualizado com um referencial que contempla: o contexto mundial e nacional dessas arboviroses, incluindo uma abordagem sobre aspectos clínicos e o desafio do diagnóstico diferencial; o processo de elaboração de diretrizes internacionais e nacionais sobre manejo clínico e vigilância de dengue e chikungunya, além dos instrumentos para avaliação da qualidade metodológica dessas diretrizes; e a vigilância epidemiológica de arboviroses no Brasil, com foco em aspectos relacionados à análise espacial e temporal, e no contexto de Roraima.

2 REFERÊNCIAL TEMÁTICO

2.1 DENGUE E CHIKUNGUNYA NO CONTEXTO MUNDIAL E NACIONAL

As arboviroses são doenças causadas por um grupo de vírus que possui ácido ribonucleico (RNA) e que são designados arbovírus (*Arthropod-borne virus*), sendo transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. Os espectros clínicos destas doenças, que têm representado um grande desafio à saúde pública, abrangem desde formas leves, de natureza febril, acompanhadas por vezes de erupções exantemáticas, até formas graves, caracterizadas por manifestações hemorrágicas ou neurológicas (HIGUERA; RAMÍREZ, 2019b; LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

Dengue é a mais importante arbovirose que afeta o homem, pois tem como agente etiológico um vírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*, que é o mais comum no mundo dentre os transmitidos por artrópodes (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*), particularmente nas Américas. Pode apresentar-se com uma evolução clínica leve e autolimitada, na maioria dos casos, ou progredir para formas graves, choque e até o óbito (BRASIL, 2019a; CDC, 2020; ICTV, 2019; PAHO, 2016).

Desde o primeiro isolamento do DENV em 1943, quatro sorotipos foram identificados. Fenômenos globais como a urbanização e as viagens internacionais têm sido apontados como facilitadores da disseminação desses vírus (MESSINA et al., 2014). Segundo dados de 76 países e estimativas de expansão para outros 14 países, a incidência de dengue aumentou nos últimos anos, com o número de casos mais do que duplicando a cada década, passando de 8,3 milhões (Intervalo de 95% de Confiança - IC 95%: 3,3 milhões – 17,2 milhões) de casos prováveis em 1990 para 58,4 milhões (IC 95%: 23,6 milhões – 121,9 milhões) em 2013. Estima-se, ainda, que entre 1990 e 2013 ocorreram, em média, 9.221 mortes por ano por dengue nestes países, subindo de 8.277 mortes em 1992 para 11.302 mortes em 2010 (STANAWAY et al., 2016).

Nas Américas, o ressurgimento da dengue pode ser atribuído à propagação de diferentes sorotipos DENV em países vizinhos, ao fluxo de migração permanente de viajantes virêmicos, e a um aumento na infestação de vetores devido a inconstantes estratégias de controle de vetores e apoio econômico (RAMOS-CASTAÑEDA et al., 2017).

No Brasil, apesar de existirem relatos de casos de dengue desde meados do século XIX e início do século XX, a circulação do DENV só foi comprovada laboratorialmente em 1982. Nesta ocasião, os sorotipos DENV-1 e DENV-4 foram isolados em Boa Vista, capital de

Roraima, que registrava aumento gradual de casos de "rubéola", "virose" e "febre a esclarecer" no período de outubro de 1981 a abril de 1982. Em 1986, após quatro anos, foi isolado o DENV-1 no Rio de Janeiro e de 1990 a 1991 ocorreu uma nova epidemia nesse estado, com isolamento do DENV-2. A partir de então, a doença se tornou um problema de saúde pública nacional, causando epidemias em diversas regiões do Brasil (BRASIL, 2021; NOGUEIRA et al., 1993; OSANAI et al., 1983; SCHATZMAYR et al., 1986).

O padrão epidemiológico do DENV no Brasil é complexo e se caracteriza por elevação na distribuição territorial do vetor e da doença, pela cocirculação de múltiplos sorotipos virais, aumento da incidência, inclusive em indivíduos com idades extremas, elevação na proporção de casos graves, nas taxas de hospitalização e de mortalidade, confirmando o DENV como uma prioridade de saúde pública no Brasil (PONE et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2013).

Segundo dados do *Global Burden of Disease (GBD) Study 2015*, verificou-se aumento de 232,7% no número de casos de dengue e de 639,0% no número de mortes por dengue entre os anos de 2000 e 2015 para as 27 Unidades da Federação (UF). A taxa de incidência aumentou 184,3% e a taxa de mortalidade, apesar de baixa (0,04 por 100.000 habitantes em 2000 e 0,24 por 100.000 habitantes em 2015), apresentou um aumento de 500,0% nesse período. As taxas de “anos de vida perdidos por morte prematura”, “anos de vida vividos com incapacidade” e “anos de vida perdidos por morte ou incapacidade”, por 100.00 habitantes e padronizadas por idade, aumentaram 420,0, 187,2 e 266,1%, respectivamente, entre 2000 e 2015 (ARAÚJO et al., 2017).

Apesar de desenvolver ações de combate ao *Aedes aegypti*, o país não vem obtendo sucesso na redução da circulação do DENV, com epidemias sucessivas da doença acontecendo a cada ano. Ademais, em 2014 houve no país a emergência do CHIKV, outro arbovírus transmitido por mosquitos do gênero *Aedes* (SANTOS et al., 2016).

O CHIKV, vírus da família *Togaviridae* do gênero *Alphavirus*, foi isolado pela primeira vez no Planalto de Makonde, sul da Tanzânia, em 1952. No entanto, somente em dezembro de 2013 o CHIKV estabeleceu o seu ciclo de transmissão mosquito-humano nas Américas. Desde então, a transmissão local foi identificada em 45 países ou territórios em todo o continente americano, com mais de 1,7 milhões de casos suspeitos notificados, o que gera prejuízos econômicos devido à diminuição da produtividade humana (CAGLIOTI et al., 2013; CDC, 2017; ROBINSON, 1955; WEAVER, 2014).

No Brasil, a identificação dos primeiros casos de chikungunya fez com que o Ministério da Saúde (MS), em junho de 2014, incluísse essa doença na lista nacional de doenças de notificação compulsória imediata (Portaria nº 1.271/2014)(BRASIL, 2014). A partir de então,

foram notificados 3.655 casos de febre de chikungunya em 2014, sendo que cinco UF confirmaram autoctonia neste ano, na seguinte ordem: Amapá, Bahia, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e Roraima (BRASIL, 2015). Entre os anos de 2014 e 2016, mais de 100 mil casos foram notificados em todas as UF, sendo que muitos desafios se mostram evidentes, haja vista a incidência crescente de casos, demandando maior capacidade operante do sistema de vigilância (SILVA et al., 2018).

Além de DENV e CHIKV, o vírus Zika (ZIKV) é outro relevante arbovírus que circula no Brasil (introduzido no país em 2013) e tem o *Aedes* como vetor. Apesar de ter se espalhado rapidamente, causando epidemias explosivas em diversas regiões do país, com elevação de registros de síndrome de *Guillain-Barré* e evidências de associação com malformações congênitas, houve um declínio acentuado no número de casos de zika após 2016 (FULLER et al., 2017; LOWE et al., 2018; PASSOS et al., 2017).

Enquanto isso, evidências sugerem que DENV e CHIKV são vírus que estão seguindo caminhos semelhantes, com potencial para ocasionar epidemias simultâneas nas diversas regiões do país e com forças de transmissão elevadas, moduladas pelo nível de imunidade humana para cada sorotipo do DENV e pela alta suscetibilidade da população ao CHIKV (DIAS, 2016; MOULIN et al., 2016; SANTOS et al., 2016).

2.1.1 Aspectos clínicos e o desafio do diagnóstico diferencial

DENV e CHIK são arbovírus capazes de produzir quadros clínicos semelhantes durante as fases agudas das doenças, dificultando o diagnóstico diferencial necessário ao adequado manejo clínico dos casos. Potencialmente, dengue tem apresentado maior probabilidade de evolução fatal e chikungunya de cronicidade (PAHO, 2017a).

Três fases clínicas podem ocorrer após a infecção pelo DENV: febril, crítica e de recuperação. A primeira manifestação clínica costuma ser a febre, geralmente alta (39°C a 40°C) e de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgias, artralgias e dor retro-orbitária. Além destes sintomas, o exantema maculopapular (com ou sem prurido), presente em cerca de 50% dos casos, surge frequentemente no desaparecimento da febre (BRASIL, 2016a).

Quando comparada à dengue, chikungunya apresenta maior proporção de pacientes sintomáticos (mais de 90%), o que pode demandar mais atendimento e gerar sobrecarga nos serviços de saúde, período de incubação intrínseco mais curto (de dois a sete dias), período mais longo de viremia (de dois dias antes até 10 dias após o aparecimento da febre) e um período mais curto de incubação extrínseca. A poliartralgia simétrica muito intensa e a tenossinovite

são manifestações clínicas que a distingue das demais arboviroses. Além disto, em um subconjunto de indivíduos estes sintomas musculoesqueléticos podem persistir por vários meses, tornando-se causa de dor crônica e deficiência, com comprometimento da qualidade de vida e produtividade (BRASIL, 2017a; COUTURIER et al., 2012; DONALISIO; FREITAS, 2015; MATHEW et al., 2017; PAHO, 2017b).

Assim, na infecção pelo CHIKV três fases de evolução podem ser identificadas: aguda ou febril, que dura até o décimo quarto dia; subaguda, que se caracteriza pela persistência das dores articulares após a fase aguda, com duração de até três meses; e crônica, quando a duração dos sintomas persiste além dos três meses (BRASIL, 2017a). Apenas cuidados paliativos, voltado ao uso de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para alívio dos sintomas da fase aguda, estão disponíveis atualmente. Já na fase crônica, hidroxicloroquina e metotrexato têm sido utilizados com sucesso variável (MATHEW et al., 2017; SILVA; DERMODY, 2017).

O diagnóstico laboratorial precoce e preciso da infecção é premente para o manejo eficaz do paciente. A identificação do vírus por detecção do genoma viral por amplificação genômica (RT-PCR) e o isolamento viral são indicados para o diagnóstico na fase aguda, nos primeiros dias de sintomas, e a detecção de uma resposta imune em fases posteriores (CAGLIOTI et al., 2013; IOOS et al., 2014). Abordagens combinadas que empregam a detecção de vírus e/ou produtos virais juntamente com a sorologia, atualmente produzem o diagnóstico mais acurado e devem ser acompanhadas por um monitoramento clínico próximo de sinais de alarme, nos casos de dengue, para identificar pacientes com risco de progressão para doença grave (MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017).

Embora o isolamento viral de células sanguíneas seja considerado o padrão ouro para o diagnóstico, a infraestrutura (equipamentos e recursos humanos) necessária e o custo associado tornam inviável sua realização em alguns contextos. Como alternativa, os ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos IgM têm sido muito utilizados, sendo que esses anticorpos podem permanecer detectáveis por três a seis meses nos casos de CHIKV (MATHEW et al., 2017).

Um obstáculo à utilização dos testes sorológicos é a recomendação de que sejam realizados a partir do sexto dia de sintomas da doença, uma vez que os pacientes que se recuperam em poucos dias geralmente não retornam para a coleta. Além disso, a reação cruzada das respostas de anticorpos entre os flavivírus tem gerado dificuldades, particularmente no diagnóstico diferencial entre dengue e zika, e entre chikungunya e mayaro, esta última provavelmente subestimada. Assim, torna-se fundamental disponibilizar para a equipe de saúde

novos métodos para o diagnóstico diferencial dessas arboviroses, principalmente ao nível de cuidados primários (HASSING et al., 2010; MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017; PAHO, 2016a; RODRIGUES et al., 2018).

Testes multiplex, incluindo testes de diagnóstico rápido, foram desenvolvidos ou estão em desenvolvimento para este propósito. Entretanto, poucos são comercializados, muitos estão disponíveis apenas em laboratórios centrais e os que estão disponíveis não tiveram seu desempenho analítico suficientemente validado, sendo necessários ensaios que validem o uso desses em ou perto dos pontos de atendimento (PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019).

No que diz respeito ao uso do NS1, um estudo realizado em Roraima analisou amostras séricas de 150 pacientes suspeitos de dengue com resultados negativos de NS1, obtendo 33 (22%) resultados positivos por técnica molecular, dos quais 75% eram DENV-4, 14% DENV-2, 7% DENV-3 e 4% DENV-1. A pesquisa ressaltou a baixa sensibilidade do NS1, especialmente quando o sorotipo predominante é DENV-4, sugerindo cautela com resultados negativos no NS1 (ACOSTA et al., 2014). Outro estudo realizado no Rio de Janeiro, com 156 pacientes positivos para DENV-4 por técnica molecular, mostrou que apenas 43,0% desses foram positivos utilizando NS1. A sensibilidade geral do NS1 foi considerada baixa (47,8%), mesmo após atenuação da influência de infecções secundárias pela dissociação térmica, sendo desaconselhado seu uso para fins de triagem em epidemias de DENV-4 (BUONORA et al., 2016, 2017). Ressalta-se que, tanto o estudo de Roraima quanto o do Rio de Janeiro, foram realizados em cenários em que não havia relato de circulação de outros arbovírus. Na atual conjuntura, os resultados de NS1 devem ser interpretados com ainda mais cautela.

Evidências de coinfeção por chikungunya-dengue foram encontradas em apenas 13 (Angola, Gabão, Índia, Madagascar, Malásia, Myanmar, Nigéria, São Martinho, Cingapura, Sri Lanka, Tanzânia, Tailândia e Iêmen) dos 98 países/territórios onde tanto a transmissão epidêmica e endêmica de chikungunya como a de dengue foram relatadas. No entanto, a compreensão da verdadeira extensão da coinfeção é dificultada pelo diagnóstico atual em grande parte com base em sintomas semelhantes. Assim, faz-se necessário um diagnóstico diferencial rápido para melhor condução dos casos, pois apesar de cerca de 60% das pessoas com chikungunya se queixarem de dores nas articulações após meses da infecção e de haver registros de casos fatais, dengue continua sendo a arbovirose de maior letalidade no período da infecção (CAGLIOTI et al., 2013; DIAS, 2016; FURUYA-KANAMORI et al., 2016). Além do diagnóstico, o reconhecimento da gravidade da infecção pelo DENV, baseado nos sinais de alarme, é importante para definir quais pacientes devem ser tratados no ambulatório, quais

devem ser monitorados cuidadosamente e quais devem ser tratados em instalações com acesso a cuidados intensivos (RODRIGUEZ-MANZANO et al., 2018).

Embora o diagnóstico correto da arbovirose seja importante para o direcionamento da prestação de cuidados, a realização de exames laboratoriais específicos para todos os pacientes suspeitos é pouco viável, principalmente durante epidemias. As barreiras para isso incluem limitações orçamentárias e fraquezas gerais dos sistemas de saúde, como a cadeia de suprimentos, treinamento e garantia de qualidade (PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019).

2.2 DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS SOBRE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA DE DENGUE E CHIKUNGUNYA

Oferecer os melhores cuidados de saúde tem sido um desafio, tendo em vista o rápido crescimento do conhecimento. Uma resposta importante para este desafio tem sido o desenvolvimento de diretrizes que objetivam fornecer um resumo considerado imparcial, baseado em evidências, acessível, transparente e fácil de usar sobre as implicações do conhecimento atual na saúde para melhorar a prática (BURLS, 2010).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma diretriz é qualquer documento contendo recomendações para prática clínica ou política de saúde pública, com o objetivo de orientar ao usuário final o que ele pode ou deve fazer em situações específicas para alcançar os melhores resultados de saúde possíveis, individual ou coletivamente. As recomendações ajudam na tomada de decisões sobre a realização de intervenções, testes clínicos ou medidas de saúde pública (WHO, 2014).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a dengue é um dos principais motivos de consulta médica nas unidades de saúde na região das Américas e, como não há tratamento específico para a doença, são necessárias diretrizes clínicas que possibilitem o atendimento adequado dos casos por pessoal treinado com o objetivo de reduzir letalidade, que atualmente é inferior a 1% (PAHO, 2016).

No Brasil, o decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que dispõe sobre a organização do Sistema Único de Saúde (SUS), define Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas como documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde, o tratamento preconizado, os mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS (BRASIL, 2011a). A lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, reforça que os protocolos clínicos e as diretrizes

terapêuticas deverão contemplar o tratamento nas diferentes fases evolutivas da doença e que a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do MS, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)(BRASIL, 2011b).

Neste sentido, as diretrizes elaboradas pela OMS, OPAS e pelo MS devem orientar o fluxograma de atendimento e diagnóstico laboratorial, bem como propor protocolos que norteiam a vigilância e manejo clínico dos casos suspeitos de arboviroses, com recomendações baseadas em evidências científicas disponíveis.

No que diz respeito à dengue, em 2016, no momento em que outras arboviroses (chikungunya e zika) já haviam sido introduzidas no continente americano, a OPAS, em parceria com a OMS, atualizou as diretrizes para atendimento do paciente com suspeita de dengue na região das Américas. Estas diretrizes possuem informações sobre as manifestações clínicas da doença, tratamento, vigilância epidemiológica e diagnóstico laboratorial, foram baseadas na publicação “Dengue: Diretrizes para diagnóstico, tratamento, prevenção e controle” da OMS, publicado em 2009(PAHO, 2016; WHO, 2009).

Também no ano de 2016, o MS publicou a quinta edição de suas diretrizes de diagnóstico e manejo clínico de dengue (com a participação de um grupo de especialistas e instituições nacionais e internacionais) que enfatiza a nova classificação de dengue, revisa os volumes de hidratação oral dos grupos A e B, e a reposição volêmica e o monitoramento do grupo C, além de incluir o diagnóstico diferencial com chikungunya e zika(BRASIL, 2016a).

Já com relação à chikungunya, o escritório regional da OMS para o Sudeste Asiático, motivado por uma epidemia da doença na região, desenvolveu em 2008 uma diretriz sobre o manejo clínico da febre de chikungunya e em 2009 uma diretriz para prevenção e controle de febre chikungunya. Essas diretrizes abordam os cuidados necessários aos pacientes e estratégias para reforço do sistema de vigilância, detecção precoce e resposta a surtos, gerenciamento de vetores e mobilização social (WHO, 2008, 2009).

Em 2012, a OPAS em colaboração com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), publicou novas diretrizes para preparação e resposta para a introdução do CHIKV nas Américas, as quais tinham como objetivo ajudar os países destes continentes a melhorar sua capacidade de detecção do vírus e estar preparados para monitorar, prevenir e controlar a doença (PAHO, 2017b).

No Brasil, a última versão de diretrizes do MS para direcionar o manejo clínico de febre de chikungunya foi publicada em 2017 e possui informações sobre espectro clínico, manifestações atípicas e graves, exames laboratoriais, diagnóstico diferencial, tratamento não

farmacológico, dentre outras informações para a abordagem ao indivíduo com suspeita de infecção por CHIKV (BRASIL, 2017a).

Vale ressaltar, com relação aos documentos elaborados pelo MS brasileiro aqui citados, que tanto no de manejo clínico de dengue quanto no de chikungunya não foi mencionado qualquer tipo de assessoria feita pela CONITEC, a qual deveria ocorrer segundo a supracitada lei nº 12.401/2011.

Ainda em 2017, a CONITEC disponibilizou para consulta pública a enquete nº 10 com uma proposta de escopo de um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para chikungunya que seria a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências científicas e base para a estruturação das perguntas clínicas objeto de busca na literatura científica (BRASIL, 2017b). No entanto, apesar da consulta pública ter o dia 20 de fevereiro de 2017 como data de conclusão, até o momento, não se encontra disponível no site do órgão informações sobre o que foi feito a partir desta ou em qual etapa de desenvolvimento se encontra essa proposta.

Em janeiro de 2016 a OPAS, com a colaboração de especialistas, publicou a primeira edição de um instrumento para o diagnóstico e cuidado de pacientes com suspeita de arboviroses. O documento, que teve como base orientações clínicas e evidências científicas disponíveis até a data da sua elaboração, objetiva fornecer aos profissionais de saúde informações necessárias para a identificação oportuna e o manejo clínico de casos de dengue, chikungunya e zika, os quais foram abordados de forma conjunta nessa diretriz (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

No entanto, dentro da proliferação de diretrizes, muitas podem ser consideradas contraditórias, de baixa qualidade, impraticáveis, inaceitáveis para os clínicos ou simplesmente não baseadas em evidências (BURLS, 2010).

2.2.1 Instrumentos para avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de prática clínica

Os processos de desenvolvimento de diretrizes variam substancialmente e muitas não atendem aos critérios básicos de qualidade. A qualidade de uma diretriz é definida como a confiança de que os possíveis vieses no seu desenvolvimento foram abordados de forma adequada e que as recomendações são viáveis para prática clínica e válidas interna e externamente. Essa qualidade precisa ser avaliada para que seja possível fazer uso de uma

diretriz como base confiável para a tomada de decisões (AGREE, 2001; HOFFMANN-EßER et al., 2018).

Neste sentido, inúmeras organizações em diversos países do mundo têm se dedicado à sistematização de diretrizes clínicas com o objetivo de melhorar suas qualidades e, conseqüentemente, a qualidade da assistência prestada ao paciente (KHAN; STEIN, 2014).

Desde 1990 um comitê do *Institute of Medicine* (IOM) da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos levantou a necessidade de delinear atributos desejáveis a uma diretriz e fornecer uma estrutura padronizada para a avaliação de sua qualidade, com objetivo de criar uma ferramenta educacional, de autoavaliação, e como um meio de julgar as diretrizes antes de sua adoção. Assim, em 1992 o IOM publicou um instrumento provisório com 46 questões para avaliar os atributos de validade, clareza, processo multidisciplinar, flexibilidade clínica, confiabilidade e reprodutibilidade, adaptabilidade clínica e revisão programada (LOHR; FIELD, 1992).

A Agência para Pesquisa e Qualidade em Saúde do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA criou, em 1997, uma Câmara Nacional de Diretrizes que mantinha um site com informações objetivas e detalhadas sobre diretrizes de prática clínica, exigindo critérios mínimos de qualidade para inclusão de diretrizes no seu banco de dados, dentre eles uma declaração de que a diretriz foi baseada em uma revisão sistemática com descrição de estratégia de busca e seleção dos estudos, da síntese de evidências, além de avaliação dos benefícios e danos dos cuidados recomendados. No entanto, recentemente, o financiamento federal que mantinha a câmara foi encerrado e em 16 de julho de 2018 o site foi retirado do ar (AHRQ, 2018).

No ano 2000, uma revisão sistemática que objetivou identificar e comparar instrumentos de avaliação de diretrizes de prática clínica, ressaltou que um instrumento abrangente, conciso e válido pode ajudar os usuários a avaliar sistematicamente a qualidade e a utilidade das diretrizes de prática clínica. Entretanto, os 13 instrumentos de avaliação de diretrizes identificados no estudo originários de cinco países diferentes (Austrália, Inglaterra, Escócia, Estados Unidos e Canadá), inclusive o instrumento da IOM, variavam muito em extensão e abrangência, não existindo evidências suficientes para apoiar o uso exclusivo de qualquer um deles. Somente um dos instrumentos foi considerado confiável e válido (GRAHAM et al., 2000).

O único instrumento considerado confiável e válido na supracitada revisão foi desenvolvido no Reino Unido por Cluzeau e colaboradores, após um workshop promovido pela *National Health Service Management Executive* (NHS) em 1993, publicado em 1999. O

instrumento era composto por 37 itens, descrevendo os preditores de qualidade das diretrizes em três dimensões: “rigor do desenvolvimento”, “clareza de apresentação” e “questões de implementação”. Na época, o NHS começou a utilizar o instrumento para auxiliar nas decisões de quais diretrizes recomendar ao Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido e o instrumento constitui a base de uma abordagem comum para avaliar a qualidade das diretrizes na Europa (CLUZEAU et al., 1999).

Uma outra revisão sistemática, realizada em 2005, identificou 24 ferramentas de avaliação de diretrizes de prática clínica desenvolvidas em oito países diferentes (EUA, Canadá, Reino Unido, Austrália, Itália, França, Alemanha e Espanha), sendo que apenas quatro destas foram validadas. Dois dos instrumentos identificados foram desenvolvidos internacionalmente, dentre eles o único validado foi uma versão simplificada do instrumento de Cluzeau, o instrumento *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist* (AGREE), que apresentava como vantagens o uso de escala de pontuação numérica, facilitando a comparação de pontuações, e o fato de ser mais compacto do que o instrumento Cluzeau (VLAYEN et al., 2005).

Atualmente, o AGREE é o instrumento capaz de avaliar a qualidade metodológica de diretrizes práticas utilizado com mais frequência internacionalmente por ser um recurso contemporâneo baseado em revisões abrangentes de literatura e consenso entre uma equipe internacional ampla de interessados em diretrizes práticas (BROUWERS et al., 2016). Avaliações usando o AGREE são altamente detalhadas e consistentemente feitas no nível de toda a diretriz pela multiplicidade de critérios de avaliação e uso de escalas de avaliação multinível, sendo que a ferramenta nomeia congruentemente como critério de qualidade a prevenção de erros sistemáticos no desenvolvimento de diretrizes (EIKERMANN et al., 2014; SEMLITSCH et al., 2015).

O instrumento original foi publicado em 2003 por uma equipe internacional de desenvolvedores de diretrizes e pesquisadores, conhecida como Colaboração AGREE, sendo baseado em metodologias rigorosas. Essa versão foi refinada, resultando no novo AGREE II, uma versão mais curta do AGREE, publicada em 2009, que torna o processo de avaliação mais eficiente (AGREE, 2003; BROUWERS et al., 2010c). O propósito do AGREE II é mais explicitamente declarado e essa nova versão foi projetada para avaliar a qualidade das diretrizes de prática em todo o espectro da saúde, além de fornecer orientação sobre o desenvolvimento de diretrizes e orientar quais informações específicas devem ser relatadas nas diretrizes. Além disso, a validade de constructo do instrumento foi avaliada sistematicamente (BROUWERS et al., 2010a, 2010c).

Os 23 itens no AGREE II foram agrupados em seis domínios: “Escopo e Propósito”, que diz respeito ao objetivo geral da diretriz, questões de saúde específicas e população-alvo (itens 1-3); “Envolvimento das partes interessadas”, que avalia a medida em que a orientação foi desenvolvida pelas partes interessadas apropriadas (itens 4-6); “Rigor no desenvolvimento”, que avalia o processo usado para reunir e sintetizar as evidências e os métodos adotados para formular as recomendações (itens 7-14); “Clareza da apresentação”, que diz respeito ao idioma, estrutura e formato da diretriz (itens 15-17); “Aplicabilidade”, que analisa prováveis barreiras e facilitadores à implementação da diretriz (itens 18-21); e “Independência editorial”, que avalia se as recomendações não são excessivamente tendenciosas com interesses concorrentes (itens 22-23). Cada item pode receber escore de um a sete, sendo que um escore de um indica ausência de informação ou que o conceito é muito mal relatado e uma pontuação de sete indica que a qualidade do relatório é excepcional e que todos os critérios e considerações foram atendidos. Já uma pontuação entre dois e seis indica que a diretriz não atende plenamente aos critérios (BROUWERS et al., 2010b, 2010c, 2010d). A introdução dessa escala de sete pontos no AGREE II foi considerada promissora e classificações de qualidade dos domínios do instrumento foram preditores significativos de medidas de resultados associados à adoção de diretrizes, como recomendação de diretrizes, intenções gerais de usar diretrizes e qualidade geral das diretrizes. Além disso, todos os seus itens foram avaliados como úteis para determinar se um participante usaria uma diretriz (BROUWERS et al., 2010a).

O AGREE II foi traduzido para o português do Brasil, seguindo todas as etapas recomendadas pelo *AGREE Research Trust* e encontra-se disponível gratuitamente no *site* oficial do órgão de gestão do instrumento. Essa versão destina-se aos profissionais de diferentes áreas da saúde que desejam avaliar uma diretriz antes de adotar as recomendações em sua prática e, também, aos elaboradores de diretrizes que desejam seguir uma metodologia de desenvolvimento estruturada e rigorosa. Assim, funciona como uma lista de checagem que facilita o processo de planejamento, elaboração e implementação de diretrizes (KHAN; STEIN, 2014).

Existe, ainda, uma ferramenta mais curta, baseada no AGREE II, a *AGREE Global Rating Scale* (AGREE GRS), publicada em 2012 e reformatada no final de 2017, que pode ser útil se os recursos forem escassos e o uso do AGREE II não for viável. O AGREE GRS é capaz de prever importantes medidas de resultado relacionadas à adoção de diretrizes, mas possui menor sensibilidade em detectar diferenças na qualidade das diretrizes. Por isso, o AGREE II continua sendo recomendado como a principal ferramenta de avaliação para diretrizes de prática clínica (AGREE, 2019).

Uma revisão sistemática mais recente, que identificou 40 instrumentos para avaliação de diretriz de prática clínica, concluiu que a maioria das ferramentas avalia se a busca na literatura, avaliação, síntese e apresentação das evidências nas diretrizes seguem os princípios da medicina baseada em evidências. Embora conflitos de interesses, conhecimentos específicos de desenvolvedores de diretrizes e envolvimento do paciente sejam aspectos que afetam a confiabilidade das diretrizes, estas dimensões são insuficientemente consideradas na maioria dos instrumentos. Apenas dois instrumentos cobriram todas as treze dimensões de qualidade elencadas no estudo, dentre eles o AGREE II que foi considerado, ainda, a ferramenta de avaliação mais amplamente validada (SIERING et al., 2013).

Evidencia-se que, desde 2003, a aceitação e adoção do AGREE pela comunidade internacional tem sido rápida e ampla: um total de 33 traduções de idiomas do AGREE e do atual AGREE II estão disponíveis para a comunidade internacional; mais de 600 artigos referenciaram estas ferramentas; e o AGREE foi incorporado por diversas organizações como parte de seus programas de diretrizes de prática formal (MAKARSKI; BROUWERS; AGREE ENTERPRISE, 2014). O próprio MS brasileiro publicou em 2016 uma diretriz metodológica para elaboração de diretrizes clínicas que cita que nas últimas décadas tem ocorrido uma migração do modelo tradicional de publicação de referência e de consenso de especialistas para o modelo de diretrizes baseadas em evidências e recomenda o AGREE II como principal instrumento para avaliar o rigor metodológico no desenvolvimento de diretrizes clínicas (BRASIL, 2016b).

Outrossim, embora conhecimentos básicos dos princípios da metodologia de tomada de decisão baseada em evidências e de assistência médica possam facilitar o uso do AGREE II, o manual do usuário, presente na nova versão, permite que leigos usem o instrumento com confiança, uma vez que não apenas refina a descrição de cada item e critérios para classificá-los, mas também adiciona sugestões de onde encontrar informações. As instruções do manual criam confiança entre os usuários de que diretrizes de boa qualidade serão diferenciadas de diretrizes de baixa qualidade. No entanto, ter conhecimento sobre o tópico específico da diretriz a ser avaliada pode facilitar a interpretação dos resultados (BROUWERS et al., 2010a, 2010b; BURLS, 2010).

Apesar de ter sido utilizado para avaliar majoritariamente diretrizes de prática clínica voltadas para manejo de doenças crônicas, medicina interna, doenças oncológicas e musculoesqueléticas (ALONSO-COELLO et al., 2010; ARMSTRONG et al., 2017; CHANG et al., 2016; MOLINO et al., 2016), alguns estudos recentes aplicaram o AGREE II para avaliar a qualidade metodológica de diretrizes voltadas para doenças infecciosas como doença de

Chagas, gonorréia, hepatites virais, infecções respiratórias, infecções por *Clostridium difficile*, influenza, malária, síndrome da imunodeficiência adquirida, tuberculose e até diretrizes de assistência médica para migrantes que abordavam triagem, rastreamento e estratégias de tratamento para doenças infecciosas (AGBATA et al., 2018; BHAUMIK et al., 2018; CANELO-AYBAR et al., 2016; DICKSON et al., 2017; KLINE et al., 2014; KOH et al., 2013; LYTVYN et al., 2016; OLIVERA et al., 2015; WU et al., 2018).

No entanto, apenas um estudo, que aplicou o AGREE II para 124 diretrizes e outros documentos da OMS sobre temas diversos, incluiu a avaliação da qualidade metodológica de uma diretriz de dengue da OMS (BURDA; CHAMBERS; JOHNSON, 2014), e um estudo incluiu a avaliação metodológica de uma diretriz de tratamento de casos de dengue do Ministério da Saúde do Peru (CANELO-AYBAR et al., 2016), não sendo localizados estudos que fizessem esse tipo de avaliação especificamente para diretrizes de arboviroses, comparando a qualidade metodológica destes instrumentos, antes da publicação dos resultados da presente pesquisa.

Vale destacar que o foco principal de ferramentas de avaliação de diretrizes como o AGREE II é a avaliação dos aspectos metodológicos do desenvolvimento de diretrizes e não a avaliação da qualidade das recomendações subjacentes a uma diretriz, uma vez que este tipo de instrumento não pontua a base de evidências do conteúdo das diretrizes. Embora importantes, as questões metodológicas abordadas pelo AGREE são insuficientes para garantir que as recomendações sejam consideradas apropriadas e válidas (BURLS, 2010; EIKERMANN et al., 2014; SIERING et al., 2013; VLAYEN et al., 2005).

Nesse sentido, focada em elaborar uma ferramenta complementar ao AGREE II, a mesma equipe de pesquisadores internacionais desenvolveu o AGREE Recommendation EXcellence (AGREE-REX), destinado a otimizar a implementação, aplicabilidade e qualidade das recomendações de diretrizes (MAKARSKI; BROUWERS; AGREE ENTERPRISE, 2014). Segundo a proposta, o AGREE-REX tem como objetivo ajudar os desenvolvedores de diretrizes a criar recomendações clinicamente confiáveis e auxiliar os usuários de diretrizes a avaliar e selecionar aquelas que contenham recomendações confiáveis e apropriadas para implementação em seus cenários (BROUWERS et al., 2020).

2.3 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ARBOVIROSES NO BRASIL

Devido ao aumento no comércio internacional, crescimento demográfico e urbanização rápida, as doenças arbovirais passaram a ser uma ameaça mundial. Nesta era da globalização,

a vigilância epidemiológica é um elemento-chave no controle dessas doenças em ambientes urbanos, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devendo ser adaptada aos contextos locais, mas baseados em regras compartilhadas (FOURNET et al., 2018).

A investigação epidemiológica de casos objetiva garantir a obtenção, de forma correta e completa, por meio de fontes primárias (coleta direta com os pacientes nos serviços de saúde) ou secundárias (registros de serviços de saúde ou bases de dados de sistemas), de informações necessárias para a descrição epidemiológica e identificação de fatores associados à ocorrência de possível mudança de padrão epidemiológico de doença ou agravamento, para dado tempo, população e local (BRASIL, 2019a).

Após interferências de fundações e organizações sanitárias de outros países, o Brasil foi se organizando no que diz respeito à vigilância epidemiológica de doenças consideradas de importância para a saúde pública. Foram criados órgãos específicos para a sistematização desta vigilância, assim como dispositivos legais para regê-la. Atualmente, o principal instrumento utilizado pelo sistema de vigilância epidemiológica no Brasil é a notificação compulsória de casos de doenças e agravos definidos como prioritários pelo MS. Conforme a lei nº 6.259 de 30 de outubro de 1975, a notificação de casos suspeitos ou confirmados das doenças listadas pelo MS é obrigatória a médicos e outros profissionais de saúde no exercício da profissão, bem como aos responsáveis por organizações e estabelecimentos de saúde (BRASIL, 1975). Estas notificações alimentam o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), principal sistema informatizado utilizado pela vigilância epidemiológica, o qual deve cobrir todo o território brasileiro (FEITOSA; ESTRELLA; MOTA, 2017).

O SINAN tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas de governo, por intermédio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de análise de informações das doenças de notificação compulsória. Sua utilização efetiva permite a realização de um diagnóstico dinâmico da ocorrência destes eventos na população, fornecendo subsídios para a tomada de decisão, além de indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica (BRASIL, 2007).

Um número limitado de doenças/agravos à saúde é objetivo da vigilância epidemiológica. O MS decide quais são os agravos de notificação, revisa e atualiza a lista quando necessária, com base em alguns critérios, dentre os quais: magnitude do problema, potencial de disseminação, gravidade da doença, relevância social ou econômica, vulnerabilidade às ações de prevenção ou controle, agravos inusitados à saúde, compromissos internacionais, dentre outros aspectos (TEIXEIRA et al., 1998). Além disto, acompanha a

evolução da incidência destes agravos, por meio das fontes de dados disponíveis ou criando novas fontes para alimentar o sistema de vigilância epidemiológica (PEREIRA, 1995).

Tendo em vista a instalação da tríplice epidemia de arbovírus no Brasil, em fevereiro de 2016 foi publicada a portaria nº 204/2016 do MS. Esta portaria trouxe uma atualização da lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, a qual incluiu, além dos casos de dengue e chikungunya (os quais já eram de notificação compulsória), a obrigatoriedade da notificação de doença aguda e óbito com suspeita de doença pelo ZIKV (BRASIL, 2016c). Em setembro de 2017 essa portaria foi revogada pela portaria de consolidação nº 4/2017 que traz uma “Lista Nacional de Notificação Compulsória” exatamente igual a lista da portaria anterior. Em fevereiro de 2020 a portaria nº 264/2020 alterou a portaria de 2017, incluindo a doença de Chagas crônica na lista, mas sem alterações referentes ao processo de notificação das arboviroses: casos de óbito por dengue e com suspeita de Febre de Chikungunya, assim como casos de Febre de Chikungunya em área sem transmissão, são de notificação imediata; casos de Dengue e de Febre de Chikungunya em áreas com relato anterior de transmissão são de notificação semanal (BRASIL, 2017c, 2020a).

O passo inicial para a notificação é identificar se os pacientes atendem aos critérios de definição de caso suspeito e, após investigação, se possuem critérios para serem confirmados ou descartados. A definição de caso é uma questão complexa, mas considerada central para a operacionalização do sistema de vigilância, pois sua padronização permite a comparabilidade dos dados coletados por distintos serviços e profissionais, e pressupõe a adoção de critérios uniformes para diagnóstico clínico e laboratorial (ROUQUAYROL; GURGEL, 2017). No Brasil, o MS estabelece as definições de caso a serem adotadas para cada doença de notificação compulsória.

Para a dengue, é considerado caso suspeito o paciente com febre (entre dois e sete dias de duração, usualmente), acompanhada de dois ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômitos; exantema; mialgias, artralgia; cefaleia, dor retroorbital; petéquias; prova do laço positiva; leucopenia (BRASIL, 2016a). Já para a suspeita clínica de chikungunya, o MS utiliza como critérios a presença de febre de início súbito (maior que 38,5°C) e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições (BRASIL, 2017a). A detecção de casos de arboviroses baseada na identificação de quadro clínico compatível com uma definição de caso suspeito precisa é crucial para que os dados reflitam a situação epidemiológica real, que o sistema de vigilância possa medir a magnitude de uma epidemia e possa otimizar a alocação de recursos humanos e financeiros de acordo com a distribuição de notificações (BRAGA et al., 2017).

Após a notificação, com base nos critérios supracitados, efetua-se a investigação epidemiológica de cada caso. Uma investigação epidemiológica de doença transmitida por arbovírus normalmente é uma ação coordenada de resposta que envolve tanto os profissionais relacionados ao exame do doente, com detalhamento da sua história clínica, quanto outros responsáveis pelas mais diferentes ações, como: coleta de amostras para laboratório; busca de casos adicionais; busca de vetores; e identificação de fatores que tenham contribuído para a ocorrência do caso (BRASIL, 2019a). Assim, a partir das notificações é possível avaliar onde os casos dessas arboviroses estão ocorrendo e onde eles estão sendo identificados/notificados, uma vez que consta nas investigações epidemiológicas que alimentam o SINAN tanto dados do local de notificação quanto dados de residência dos pacientes.

No caso da dengue e chikungunya, é utilizada uma ficha única de investigação dos casos suspeitos desde 2016, as quais são inseridas no SINAN online versão 3.0, facilitando a análise dos dados (BRASIL, 2016d). Nesta ficha padronizada, consta um campo específico para descrever os principais sinais e sintomas apresentados pelo paciente até o momento da investigação epidemiológica. Outra vantagem é que os dados, assim que inseridos no sistema, são prontamente disponibilizados para os níveis hierarquicamente superiores, uma vez que a transferência de dados é online.

Os dados que seguem este fluxo irão ser transformados em informações que irão servir para subsidiar a tomada de decisões em todos os níveis de cuidado da saúde – informação para a ação – contribuindo para o planejamento, a organização e avaliação dos serviços de saúde a nível nacional, estadual, municipal e local (BITTENCOURT; DIAS; WAKIMOTO, 2013; MEDRONHO, 2016). A adequada análise de dados de notificação de casos de dengue desagregados por bairros, distritos, ou área de cobertura do posto de saúde, por exemplo, pode ser utilizada como rotina dos serviços de vigilância em saúde permitindo a detecção de surtos localizados e sua tendência de difusão nas cidades (XAVIER et al., 2017).

Em 2019 foram registrados 1.544.987 casos prováveis de dengue pelo SINAN no Brasil (incidência de 735,2 casos/ 100 mil habitantes), sendo 1.419 casos de dengue grave, 18.740 casos de dengue com sinais de alarme e 782 óbitos por dengue. A partir da Semana Epidemiológica 44 de 2019, verificou-se aumento da incidência de dengue na região Norte, principalmente nos estados do Acre, Roraima e Tocantins. No mesmo período, foram registrados 132.205 casos prováveis de febre de chikungunya no país (incidência de 62,9 casos/100 mil habitantes) com 92 óbitos confirmados por chikungunya, sendo que três estados da região Norte (Acre, Amapá e Roraima) não detectaram a circulação de chikungunya por biologia molecular (BRASIL, 2020b).

2.3.1 Análise espacial aplicada a área da saúde

Padrões de mortalidade ou morbidade, propagação de epidemias e a transmissão de doenças não podem ser explicados sem uma abordagem que, além de considerar os grupos populacionais, estude o espaço. O mapeamento de doenças é um campo científico que visa compreender e prever o risco de doenças com base na contagem de casos observados em pequenas regiões de uma área de estudo de interesse (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005; VRANCKX; NEYENS; FAES, 2019).

A Epidemiologia espacial é um campo que vem avançando rapidamente, sendo capaz de medir, monitorar e mapear patógenos em escalas espaciais cada vez mais finas, evidenciar áreas comumente ignoradas, medir riscos, mapear a transmissão de doenças e identificar agrupamento de casos de uma maneira muito mais eficiente (TATEM, 2018). Compreender o contexto em que os problemas de saúde ocorrem por uma perspectiva macroscópica da dinâmica do processo saúde-doença para atuar em territórios, ao invés de atuar somente nos indivíduos, é um dos objetivos da Geografia da saúde (BARCELLOS; BUZAI; SANTANA, 2018).

Além da distribuição espacial dos eventos em saúde, que pode ser demonstrada por técnicas que envolvem o uso de mapas temáticos, a dependência espacial de fenômenos de saúde pode ser investigada por meio de estratégias para investigar a presença de aglomerados espaciais utilizando a autocorrelação espacial, a qual explica a interdependência entre os valores de uma variável no espaço. Todas as áreas que dividem o espaço são levadas em conta para a avaliação da dependência global. Nesse caso, um indicador único demonstrará se há aleatoriedade na distribuição de dados. No entanto, quando temos muitas áreas que exibem diferenças nas características epidemiológicas é bastante provável que existam diferenças nos padrões de associação espacial (PASTRANA et al., 2014). Se as observações de uma variável aleatória são distribuídas no espaço de forma independente, dizemos que não existe estrutura espacial ou autocorrelação espacial. A maneira mais popular de se testar a existência de padrões espaciais é fazendo uso da estatística global de Moran I. Estatísticas globais, como essa, exigem aferições de todos ou muitos pontos georreferenciados e estão relacionadas a padrões gerais em uma região grande (ORD; GETIS, 1995).

Medidas de associação espacial são obtidas expressando-se a similaridade espacial em uma matriz (matriz de conectividade ou matriz de pesos espaciais, por exemplo) e a similaridade de valor. Diferentes medidas de similaridade de valor produzem diferentes índices de associação espacial (ANSELIN, 1995). O índice global de Moran I, por exemplo, usa a

covariância para medir a correlação de cada valor associado a uma variável aleatória com todos os valores associados a essa mesma variável (GETIS; ORD, 1992).

O índice de Global de Moran I é definido pela equação 1, onde “ y_i ” é o valor atribuído a uma variável aleatória na unidade geográfica “ i ” ($i = 1, \dots, N$), “ N ” é o número total de unidades geográficas (por exemplo, setores censitários ou municípios), “ w_{ij} ” é o peso atribuído ao par de unidades geográficas “ i ” e “ j ” ($i \neq j$), que reflete a força da relação entre as unidades geográficas “ i ” e “ j ”, definida na matriz de vizinhança.

Equação 1 - Índice de Global de Moran I

$$I = \left(\frac{1}{s_y^2} \right) \frac{\sum_i \sum_{\{j: i \neq j\}} w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_i \sum_{\{j: i \neq j\}} w_{ij}}$$

Fonte: Moran, 1950 *apud* Jackson et al. (2010).

A média teórica do Moran é “ $-1 / N-1$ ”, sendo uma função do tamanho da amostra que tende a zero à medida que esse tamanho aumenta. A inferência é tipicamente baseada em um valor z padronizado (calculado subtraindo a média teórica e dividindo o resultado pelo desvio padrão teórico): a abordagem mais comum supõe que a variável em questão segue uma distribuição normal padrão (com média 0 e variância 1). Outra abordagem supõe que cada valor observado poderia ter igualmente ocorrido em todos os locais (suposição de randomização) e, assim, diferentes desvios-padrão teóricos para o Moran são obtidos, produzindo diferentes valores-z cuja significância pode ser julgada por meio de uma tabela normal padrão. Um valor z positivo e significativo indica autocorrelação espacial positiva (valores semelhantes são mais agrupados espacialmente do que poderiam ser causados puramente por acaso) e um valor-z negativo indica uma autocorrelação espacial negativa, ou seja, o oposto do agrupamento (ANSELIN, 1992).

A autocorrelação espacial entre contagens de doenças ou proporções de incidência pode refletir associação real entre casos devido a infecção ou associação percebida com base em uma agregação espacial de valores semelhantes. O índice global de Moran I, citado acima, para casos de doença, não leva em conta a heterogeneidade populacional (pressupondo dados populacionais homogêneos) de modo que sua aplicação às taxas ou proporções de doenças pode resultar em uma correlação espacial que se deve completamente à proximidade espacial dos

tamanhos populacionais, mas não pela semelhança entre as taxas de doença (JACKSON et al., 2010).

Os índices de autocorrelação local, por vez, medem a interdependência do valor de uma variável em qualquer local em relação a valores considerados vizinhos, podendo ser usados de forma exploratória, para descobrir as localidades que mais contribuem para a análise da autocorrelação espacial global, resultando em anisotropia de superfícies espaciais (SOKAL; THOMSON, 2006). Assim, a identificação dos padrões locais de associação espacial é uma preocupação importante em análises espaciais. Indicadores locais de associação espacial (também conhecidos como LISA, de “*Local Indicators of Spatial Association*”), permitem a decomposição de indicadores globais, como o índice global de Moran I, servindo como indicadores de clusters espaciais locais, ou *Hot Spots*, e formando a base para uma análise de sensibilidade (ANSELIN, 1995).

As estatísticas *Getis-Ord* G_i e G_i^* são exemplos de estatísticas locais. Elas medem o grau de associação que resulta da concentração de pontos ponderados (ou área representada por um ponto ponderado) e todos os outros pontos ponderados incluídos dentro de um raio de distância “d” (ou uma distância que incorpora pontos especificados em rede) do ponto ponderado original “i”. G_i^* é uma proporção da soma de todos os valores associados a uma variável aleatória que estão dentro de “d” de “i”, enquanto G_i não inclui o valor de “i” nesse somatório. Se altos valores estão dentro de “d” de “i”, então G_i^* e G_i serão altos. A significância estatística é avaliada a partir de um valor z padronizado e da normal padrão (GETIS; ORD, 1992). As estatísticas G_i e G_i^* para uma observação “i” (sendo “x” um valor atribuído à variável aleatória) são definidas na equação 2.

Equação 2 - Estatísticas *Getis-Ord* G_i e G_i^*

$$G_i = \frac{\sum_j w_{ij}x_j}{\sum_j x_j} \quad \text{"j" não pode ser igual a "i"}$$

$$G_i^* = \frac{\sum_j w_{ij}x_j}{\sum_j x_j} \quad \text{"j" pode ser igual a "i"}$$

Fonte: Getis e Ord (1992).

Quando usada em conjunto com a estatística global de Moran I, essas estatísticas aprofundam o conhecimento sobre a autocorrelação espacial, na medida em que detectam agregados locais de dependência (GETIS; ORD, 1992). Entretanto, G_i e G_i^* não são

considerados LISA uma vez que seus componentes individuais não estão relacionados a uma estatística global de associação espacial. Embora este requisito não seja necessário para a identificação de clusters espaciais locais significativos ele é importante para o diagnóstico de *outliers* ou instabilidade local com respeito a uma medida de associação global. Logo, apenas LISA podem identificar heterogeneidade considerada característica natural do processo espacial ao invés de indicação de *pockets* locais de não-estacionariedade (ANSELIN, 1995).

Um exemplo de LISA rotineiramente utilizado em análises espaciais na área da saúde é o índice local de Moran I, uma decomposição do índice global de Moran I (a soma dos índices locais de Moran I, para todas as observações, deve ser proporcional a um índice global de Moran I). A equação 3 mostra o cálculo do índice local de Moran I para cada unidade de área “i”, considerando “z” como os desvios dos valores observados “x”, e “m₂” como a variância dos “z”.

Equação 3 - Índice local de Moran I,

$$I_i = (z_i/m_2) \sum_j w_{ij}z_j$$

Fonte: Anselin (1995).

Assim, tem-se que o índice local de Moran I e as estatísticas G_i e G_i^* medem diferentes conceitos de associação espacial: para G_i e G_i^* um valor positivo indica um agrupamento espacial de valores altos e um valor negativo um agrupamento espacial de valores baixos; para o índice local de Moran I, um valor positivo indica um agrupamento de valores semelhantes (sem definição se são altos ou baixos) e negativo um agrupamento de valores diferentes (por exemplo, um local com valores altos cercados por vizinhos com valores baixos), semelhante a interpretação do índice global de Moran I. Como associações espaciais de valores diferentes não são estatísticas entre produtos, as estatísticas G_i e G_i^* não capturam essa forma de associação espacial. Entretanto, qualquer avaliação de associação espacial deve usar os dois tipos de estatísticas, uma vez que a soma de produtos e covariâncias são aspectos diferentes do padrão espacial (ANSELIN, 1995; GETIS; ORD, 1992).

Ressalta-se que a capacidade da estatística de autocorrelação para demonstrar clusters significativos dentro de uma área é muito importante para estudos epidemiológicos, pois pode facilitar a tomada de decisões diretamente nas áreas identificadas (PASTRANA et al., 2014).

2.3.2 Distribuição espacial e temporal de arboviroses

O uso de modelos espaciais e temporais que avaliem riscos de doenças transmitidas por vetores, como é o caso da dengue e outras doenças arbovirais, a fim de gerar informações epidemiológicas de alto valor para a tomada de decisões em saúde pública, é altamente defendido na atualidade e pode ser utilizado por profissionais da saúde pública, epidemiologistas, bioestatísticos e analistas de dados envolvidos no controle destas doenças (MARTÍNEZ-BELLO; LÓPEZ-QUÍLEZ; TORRES PRIETO, 2018). Dados secundários, produzidos por sistemas de vigilância em saúde, assim como dados produzidos por censo ou inquéritos populacionais, são necessários para análise de indicadores de saúde e para a construção desses modelos, sendo amplamente utilizados na Geografia da saúde (BARCELLOS; BUZAI; SANTANA, 2018).

Apesar de dados dos sistemas de vigilância captarem apenas uma pequena proporção de todas as infecções, correspondente aos casos com manifestações clínicas, em todo o mundo, a resposta da saúde pública ao DENV e CHIKV é relativa à ocorrência desses casos sintomáticos. A partir de análises de dados dessa natureza, coleados por um longo prazo de uma base populacional e geocodificados, é possível a identificação de aglomerados espaciais e identificar padrões temporais de casos. Essa é uma ferramenta útil para o planejamento de políticas públicas, permitindo estimar os recursos locais necessários para o controle e os prazos para que as metas possam ser alcançadas, especialmente relevantes para melhor prestação de intervenções de controle em ambientes urbanos (BISANZIO et al., 2018; MUTHENENI et al., 2018).

Nesse sentido, o uso de Sistemas de Informações Geográficas (SIG) permite o desenvolvimento de mapas epidemiológicos capazes de identificar áreas de risco e orientar a tomada de decisões de prevenção e controle de doenças como a dengue, que ainda representam questões significativas, mas também para condições emergentes, como é o caso da febre de chikungunya. Além disso, mapas epidemiológicos podem ser úteis para identificar regiões candidatas a participar de ensaios comunitários de vacinas contra essas arboviroses (ZAMBRANO et al., 2017).

Alguns autores acreditam, ainda, que estudos destinados a identificar áreas de risco de dengue podem produzir informações relevantes para prever a ocorrência de outros arbovírus. A ideia de usar resultados obtidos com dados de dengue também para prever áreas de ocorrência de zika e chikungunya é apoiada pelo fato do *Aedes* ser também o principal vetor dessas outras arboviroses (FARINELLI et al., 2018). Um estudo realizado no México, por exemplo,

encontrou que cerca de 42% dos 40.028 casos de DENV registrados de 2008 a 2015 se agruparam em 27% da cidade e essas áreas de agrupamento foram as mesmas onde os primeiros casos de CHIKV e ZIKV foram relatados em 2015 e 2016, respectivamente. Além disso, os três vírus apresentaram forte sobreposição espaço-temporal (BISANZIO et al., 2018). Outros autores especulam que o declínio nos casos de zika em 2016 foi motivado por competição com CHIKV dentro do Aedes, sendo o CHIKV um competidor superior e, por vez, a diminuição da incidência de infecção por CHIKV também poderia ser causada por interferência viral com o DENV, onde um vírus eventualmente elimina a coinfeção secundária pelo outro (FULLER et al., 2017; SASWAT et al., 2019).

Por outro lado, acredita-se que previsões futuras de surtos de dengue em áreas coendêmicas para chikungunya e zika requerem combinação de informações ambientais com dados de vigilância (LOWE et al., 2017). Uma vez que a transmissão do DENV é espacialmente heterogênea, compreender a dinâmica espacial desse arbovírus, avaliando a relação entre os clusters da doença e seus fatores de risco, pode ser uma estratégia eficaz para direcionar os esforços de controle de uma maneira custo-efetiva, particularmente importante em locais onde a dengue é hiperendêmica e os recursos de saúde pública são escassos (VINCENTI-GONZALEZ et al., 2017). Uma revisão sistemática publicada em 2014, que objetivou identificar abordagens de modelagem espacial úteis na geração de mapas de risco para a dengue, encontrou que mapas descritivos (mostrando pontos críticos de casos de dengue) foram os mais utilizados, principalmente, em regiões onde a dengue é endêmica. Entretanto, mapas preditivos baseados em metodologias mais complexas não mostraram precisão espacial suficiente para orientar a tomada de decisão. Segundo os autores, foram muitas as incógnitas, incluindo a mobilidade humana, que continuam a representar desafios e a limitar a capacidade de produzir mapas de risco precisos e efetivos (LOUIS et al., 2014).

Mais recentemente, estudos desenvolvidos em diferentes países têm utilizado técnicas de modelagem, como estatística de varredura, modelo gravitacional, Modelos Mistos Aditivos Generalizados (GAMM) e inferência Bayesiana, para tentar associar a incidência de dengue e de outras arboviroses com fatores ambientais, climáticos e socioeconômicos como potenciais preditores (CABRERA; TAYLOR, 2019; CHURAKOV et al., 2019; FREITAS et al., 2019; MARTÍNEZ-BELLO; LÓPEZ-QUÍLEZ; TORRES PRIETO, 2018; PHANITCHAT et al., 2019). Na ausência de avaliação conjunta da temporalidade, o aspecto espacial da incidência pode ser modelado por meio de Modelos Logísticos Multiníveis, Modelos Aditivos Generalizados (GAM) ou Modelos Geograficamente Ponderados (GWR), os quais têm a

vantagem de fácil interpretação dos resultados (ACHARYA et al., 2018; FARINELLI et al., 2018; QU et al., 2018; REN et al., 2017; RODRIGUES et al., 2018).

No que diz respeito à modelagem na América Latina, uma análise de âmbito continental ilustra muita semelhança entre os cenários, como a incidência anual relativa de arboviroses e a conectividade, mas ainda restam dúvidas sobre a interpretação dos dados (O'REILLY et al., 2018). Um estudo realizado na Colômbia, Brasil, México, Porto Rico e Honduras, entre 2011 e 2014, comparando as taxas de incidência relatadas pelos Sistemas Nacionais de Vigilância Epidemiológica (SNVE) com as de um estudo que fez vigilância ativa, identificou que a subnotificação de casos de dengue aos SNVE variou consideravelmente entre estes países, o que pode influenciar nos resultados de uma modelagem. No entanto, essa subnotificação parece ter diminuído progressivamente do nível nacional para os níveis estadual e municipal/locais (SARTI et al., 2016).

No Brasil, uma análise da evolução espaço-temporal da incidência de dengue, a partir de dados do SNVE, encontrou que de 2001-2006 para 2007-2012 houve uma disseminação de casos de dengue da costa Atlântica em direção ao interior do país. Adicionalmente, identificou um aumento da epidemia nas fronteiras internacionais do país, com incidência global nos municípios que compartilham fronteiras com a Guiana Francesa, Bolívia e Venezuela superior a 400 casos por 100.000 habitantes entre 2001 e 2011. Os resultados desta pesquisa mostraram maiores incidências de dengue em regiões com climas semiárido (cerca de 320/100.000) e tropical (em torno de 250/100.000), associação direta entre o risco de dengue e densidade populacional e o índice de Gini, e associação inversa com a proporção de pessoas vivendo em áreas rurais, com PIB per capita e com a disponibilidade de rede de esgotos (RODRIGUES et al., 2016). Outro estudo, usando casos de dengue relatados no Brasil entre 2001 e 2016, encontrou que tanto a mobilidade humana quanto a ecologia de vetores contribuem para os padrões espaciais de ocorrência de dengue no país e que dois estados (Roraima e Amapá) não seguiram o padrão nacional de sazonalidade (CHURAKOV et al., 2019).

Assim, percebe-se que, apesar das informações a nível nacional serem relevantes, trazendo um visão geral da distribuição das arboviroses e seus possíveis fatores de risco, as previsões de dados agregados em nível nacional têm menor utilidade do que as abordagens em níveis regionais, especialmente no que diz respeito às regiões que não seguem o padrão nacional. Em níveis mais locais, as previsões de risco espacialmente resolvidas de doenças geograficamente estruturadas, como a dengue, podem ser úteis para o uso mais eficiente dos recursos direcionados ao controle da transmissão da doença (CHEN et al., 2018).

Nos centros urbanos brasileiros as condições que favorecem a proliferação de vetores e a infecção por arbovírus são consideradas complexas, envolvendo características ambientais e socioeconômicas que variam bastante. Assim, as políticas públicas voltadas às arboviroses devem identificar comunidades em risco, aprimorando técnicas de análise espacial que permitam a observação de variáveis e indicadores em nível mais local, e que levem em conta necessidades específicas da cada região, as quais são resultado de processos históricos, sociais e políticos singulares. Com a utilização de uma unidade de análise menor é possível evidenciar com antecedência os processos epidêmicos e orientar os serviços de saúde a buscar intervenções mais direcionadas e adequadas, o que é essencial para reduzir a morbimortalidade por dengue e outras arboviroses (PASTRANA et al., 2014; RODRIGUES et al., 2018; XAVIER et al., 2017).

2.3.3 Arboviroses no contexto de Roraima e a atenção à saúde

Separado do resto do país pela Floresta Amazônica, Roraima é o estado mais setentrional do Brasil, abriga 32 terras indígenas, três estações ecológicas (Caracaraí, Maracá e Niquiá), três florestas nacionais (Floresta Nacional de Roraima, Floresta Nacional do Anuá e Floresta Nacional do Amazonas) além de áreas de Proteção Ambiental (Xiriuni, Baixo Rio Branco, Parque Nacional Monte Roraima, Parque Nacional do Viruá e Parque Nacional da Serra da Mocidade). O fato de ser o estados mais ao norte, contendo inclusive o ponto mais extremo do Brasil (o Monte Caburaí), impõe aos gestores locais um constante desafio: desenvolver políticas públicas que possam incluir Roraima no Brasil (LIMA et al., 2016).

O estado limita-se ao norte e a noroeste com a Venezuela (1.403 km de linha divisória), sendo a cidade de Santa Elena do Uairén, no estado Bolívar, o território venezuelano que faz limite com o município de Pacaraima, em Roraima. A leste faz fronteira com a Guiana (964 km de fronteira) que tem a cidade de Lethem marcando o limite fronteiriço com Bonfim, cidade brasileira. Neste contexto, o Brasil coassinou uma "Aliança Estratégica" na qual consta uma série de acordos em áreas prioritárias, dentre elas a área da saúde, sendo Roraima considerado um aglutinador no processo de integração com o norte do continente no que concerne a uma aproximação dos países que formam o Tratado de Cooperação Amazônica (MAGALHÃES, 2013; RORAIMA, 2016).

Com relação a circulação de arbovírus, centrando-se na probabilidade de ocorrência de *Aedes aegypti* para apoiar a demarcação de alertas de viagens, o CDC realizou uma análise espacial que resultou na definição de que locais com altitudes menores que 2.000 metros (6.562

pés) do nível do mar são considerados com maior probabilidade de transmissão das arboviroses (CETRON, 2016). Nesse aspecto, Roraima pode ser considerado um local de alta probabilidade de transmissão, tendo em vista que ocupa uma área de 223.644,527 km², com relevo de predominância plana: 60% da área possui altitudes inferiores a 200 metros, 25% entre 200 e 300 metros, 14% de 300 a 900 metros e somente 1% detêm elevações da superfície superiores a 900 metros acima do nível do mar (BRASIL, 2020; RORAIMA, 2019). O padrão de precipitação pluviométrica em Roraima, por sua vez, é fortemente influenciado pelos três tipos climáticos existentes: clima equatorial de floresta; clima de monção; e clima de savana. Entre 1998 e 2018 a precipitação média anual foi de $1925 \pm 339,7$ mm, independentemente da localização hemisférica, e segue um padrão intercalando períodos úmidos de quatro a cinco anos e períodos secos de dois a três anos (BARNI et al., 2020). Tanto o estado como a capital, Boa Vista, têm condições climáticas adequadas para sobrevivência do *Aedes* durante todo o ano, apresentando notificação de dengue em todos os trimestres. Isso pode ser explicado pelo clima com condições favoráveis à transmissão da arboviroses ao longo do ano, enquanto as epidemias em outras regiões do Brasil são altamente restritas pela variação sazonal de temperatura e precipitação (CHURAKOV et al., 2019; MORAES et al., 2019).

Portanto, Roraima é considerado estrategicamente importante para a vigilância de arboviroses no Brasil, tanto pelas condições ambientais e climáticas adequadas para a sobrevivência do vetor e circulação de arbovírus, quanto pelo fato de fazer fronteira com a Guiana e a Venezuela, país que tem sofrido sucessivas epidemias de dengue desde a década de 70, com os quatro sorotipos circulantes. Após longo período sem registro de casos, provavelmente, a reintrodução do DENV no Brasil se deu por via terrestre, oriundo de países do Caribe, pela fronteira da Venezuela com Roraima. Na ocasião, os sorotipos DENV-1 e DENV-4 foram isolados. Estudos mais recentes comprovaram, pelo menos, duas introduções do DENV-4 da Venezuela para Roraima, sendo este introduzido no Brasil através de Boa Vista. Além disso, o Caribe tem sido apontado como a principal fonte do DENV-3 introduzido no Brasil e a regiões Norte como um possível centro de disseminação desse sorotipo e do DENV-2 para o resto do país (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; CODEÇO et al., 2009; DRUMOND et al., 2013; NUNES et al., 2012, p. 2010–2011; OSANAI et al., 1983; PINHEIRO; CORBER, 1997; RAMOS-CASTAÑEDA et al., 2017; TEMPORÃO et al., 2011).

O registro de casos de dengue tem aumentado, com sucessivas epidemias sendo relatadas. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 34,7% da população entrevistada em Roraima referiu já ter tido dengue em algum momento da vida (BRASIL, 2013a). Em 2000, havia uma estimativa de 8,1 anos de vida perdidos por morte ou incapacidade

por 100 mil habitantes em virtude da dengue, valor que subiu para 33,5 anos em 2015, representando um aumento de 313,6% na carga de dengue em Roraima (ARAÚJO et al., 2017).

Com relação à chikungunya, os primeiros pacientes com critérios de suspeição tinham relato de viagens para os países vizinhos: o primeiro caso confirmado, em setembro de 2014, havia viajado para a Venezuela; outros cinco casos importados da Venezuela e dois da Guiana foram identificados em um hospital de Boa Vista e tiveram confirmação laboratorial até dezembro de 2014. Nesse mesmo mês, confirmou-se laboratorialmente o primeiro caso autóctone de CHIKV em Roraima (FEITOSA et al., 2015). O genótipo asiático do CHIKV foi identificado em pacientes retornando da Venezuela para Roraima no final de 2014. Estima-se que a linhagem africana *Eastern Central and Southern Africa* (ECSA) do CHIKV chegou ao estado por volta de julho de 2016, introduzida a partir do nordeste brasileiro, infectando cerca de 39% (IC 95%: 36-45%) da população durante uma epidemia que teve início da fase exponencial em dezembro de 2016 e atingiu seu pico em julho 2017 (NAVECA et al., 2019). Um estudo realizado após essa epidemia encontrou que, mesmo após 2 anos da infecção por CHIKV, alguns pacientes continuaram relatando gravidade moderada da artrite, com impacto significativo na diminuição da qualidade de vida devido à dor, sendo a cepa do ECSA apontada como causa de artrite persistente em Roraima (HAYD et al., 2020).

Em contraste com o que foi observado no país, em Roraima o registro de casos prováveis de dengue e chikungunya aumentou quando comparados os anos de 2016 e 2017. A incidência de dengue passou de 40,6 para 61,5 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Além disso, em 2017, o estado ficou em segundo lugar a nível nacional com relação à taxa de incidência de casos prováveis de febre de chikungunya, com 795,0 casos por 100 mil habitantes (em 2016 essa taxa foi de 46,7)(BRASIL, 2018a).

Apesar das taxas de incidência terem diminuído significativamente em 2018, 23,4 casos prováveis por 100 mil habitantes para dengue e 7,3 por 100 mil habitantes para chikungunya (BRASIL, 2019b), Roraima continua sendo estratégico para a vigilância epidemiológica, especialmente nos últimos anos, por ter recebido um grande número de imigrantes venezuelanos em decorrência do agravamento da crise política, econômica e humanitária no país vizinho.

Na Venezuela, a crescente deterioração dos serviços públicos tem resultado em pessoas armazenando água em casa e isso, juntamente com a escassez dos programas preventivos oficiais, permitiu o recrudescimento da dengue. Essa arbovirose é um dos principais problemas de saúde pública no país, chegando a afetar 80% da população. A capacidade do governo para fornecer dados epidemiológicos para o apropriado monitoramento dos casos tem sido

substancialmente reduzida, afetando a resposta a essa arbovirose e a outros agravos em saúde (MUCI-MENDOZA, 2014; TAMI, 2014). Além de falhas no controle de doenças, os suprimentos nos hospitais públicos são mínimos, uma vez que o governo deixou de honrar suas dívidas com os fabricantes de produtos farmacêuticos e outros fornecedores de materiais e equipamentos médicos (OLETTA et al., 2014).

Segundo o Alto Comissariado das Nações Unidas para Refugiados, mais de 240 mil venezuelanos entraram no Brasil desde 2017, grande parte pela fronteira com Roraima, estado brasileiro que mais teve pedidos de refúgio em 2017 (15.955). Em decorrência desse fluxo migratório, em março de 2018 foi lançada a “Operação Acolhida” em Roraima, viabilizando assistência emergencial para o acolhimento de refugiados e migrantes. Em um ano de operação foram mais de 22 mil atendimentos médicos e cerca de 53 mil vacinas aplicadas em Pacaraima e Boa Vista. Atualmente, Roraima acomoda cerca de 6.900 refugiados e migrantes venezuelanos em 13 abrigos públicos temporários, além aqueles que vivem fora dos abrigos, devido ao número limitado de vagas disponíveis ou por já terem conseguido residência em domicílios particulares. A interiorização, que tem transferido refugiados e migrantes de Roraima para 50 cidades em 17 estados brasileiros, é outro eixo importante da “Operação Acolhida”(UNHCR, 2019a, 2019b).

No entanto, seja por opção ou por falta de alternativas, a grande maioria dos mais de 200.000 venezuelanos que entraram no Brasil cruzaram Santa Elena de Uairén e depois passaram ou permaneceram em Pacaraima e Boa Vista (AGUIAR; MAGALHÃES, 2020).

Assim, a população de Roraima estimada para julho de 2018 foi de 576.568 pessoas. Desses, 375.374 habitantes (65,1%) estavam concentrados na capital (Boa Vista), a qual possuía uma densidade demográfica de 49,99 habitantes por km² no censo de 2010, contrastando com a do estado que é a menor do Brasil (2,01 hab/km²). Com relação aos parâmetros de migração, a projeção populacional de 2018, feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), concluiu que as entradas e saídas no território nacional se compensavam com saldo migratório próximo de zero, a única exceção foram os fluxos oriundos da Venezuela, em função do impacto em Roraima. Entre 2015 e 2017, 20,5 mil venezuelanos migraram para Roraima, número que deverá aumentar em 185,4%, ao considerar a projeção de 58,5 mil venezuelanos emigrando da Venezuela para Roraima entre 2018 e 2022. Além disso, Roraima foi o estado brasileiro com maior taxa de fecundidade projetada para 2018 (2,31 filho por mulher) e um dos oito estados brasileiros que não diminuirá o volume populacional até 2060 (BRASIL, 2010, 2018b, 2019c).

Com relação a assistência à saúde no estado, dados da PNS identificaram 51,6% dos entrevistados com relato de cadastro em alguma Unidade Básica de Saúde (UBS) e que apenas 8,9% dos indivíduos que participaram da pesquisa possuíam plano de saúde (BRASIL, 2013a). Um estudo realizado pelo Tribunal de Contas da União (TCU), no mesmo ano da PNS, concluiu que cerca de 90% da população de Roraima utiliza serviços de saúde oferecidos pelo SUS e que o estado possui o maior gasto per capita nessa área. Como em outras unidades da federação, a situação do sistema público de saúde em Roraima já enfrentava problemas relacionados às crises econômica e políticas brasileiras.

O Hospital Geral de Roraima (HGR), principal instituição de saúde, localizado em Boa Vista, concentra os atendimentos de urgência, emergência e internação, mas não tem estrutura para atender à grande demanda que recebe de todo o estado (BRASIL, 2013b). Essa situação encontra-se agravada pelo fluxo migratório. O volume de atendimento a venezuelanos nas unidades do estado em 2017 (18 mil pacientes) foi 22,5 vezes maior que o volume no ano de 2014 (766 pacientes). A intensa busca dos venezuelanos pelo atendimento à saúde em Roraima levou o governo do estado a declarar situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional nos municípios de Pacaraima e Boa Vista em 2016. Em fevereiro de 2019, o governo assinou decreto de calamidade pública na saúde, principalmente, por sobrecarga de atendimentos nos leitos e no setor de terapia intensiva do HGR (BRASIL, 2016e, 2019d; EBC, 2018).

Dos 15 municípios de Roraima, todos possuem unidades de saúde que atendem aos pacientes do SUS por demanda espontânea, seja em UBS ou em pronto atendimento de hospitais/clínicas (Tabela 1). No entanto, o sistema de saúde de Roraima não tem se adaptado o suficiente para atender às necessidades da população, sendo os problemas relacionados a prestação de cuidados de saúde semelhantes para migrantes e cidadãos brasileiros (BAHAMONDES et al., 2020).

Vale ressaltar, que o próprio SUS vem enfrentando problemas relacionados às crises econômica e política brasileiras, congelamento de gastos públicos, lacunas na organização e governança, e alocação de recursos subótimos, os quais ameaçam sua sustentabilidade. Assim, existem grandes disparidades regionais no acesso aos serviços de saúde e desfechos de saúde, sendo necessário monitorar cuidadosamente as mudanças nos principais indicadores de saúde para detectar precocemente quaisquer efeitos adversos e definir políticas apropriadas em tempo hábil (MASSUDA et al., 2018).

Tabela 1. Estabelecimentos públicos de saúde de Roraima registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Brasil em julho de 2019, segundo município.

Município	UBS/ Posto de saúde	Clínica e Consu.	Hosp.	Lab.	PA	Unidade de saúde indígena	SADT	Unidade mista	SAMU e Unidade móvel	CAPS	Total
Alto Alegre	8	1	1	0	0	29	0	1	2	1	43
Amajari	7	0	0	0	0	27	0	0	2	0	36
Boa Vista	43	265	6	4	1	20	22	0	8	3	372
Bonfim	6	0	1	0	0	14	0	0	1	1	23
Cantá	19	0	0	0	0	0	0	0	2	1	22
Caracaráí	11	1	0	0	0	3	0	1	1	1	18
Caroebe	2	1	0	0	0	1	1	1	1	0	7
Iracema	2	0	0	0	0	3	0	1	1	1	8
Mucajaí	10	2	1	0	0	2	0	0	1	1	17
Normandia	5	0	0	0	0	9	0	1	2	0	17
Pacaraima	5	1	1	0	0	3	0	0	1	1	12
Rorainópolis	12	1	1	1	0	0	2	1	2	1	22
São João da Baliza	4	0	0	0	0	1	0	1	1	0	7
São Luiz	3	2	1	0	0	1	0	0	2	0	9
Uiramutã	6	0	0	0	0	66	0	0	1	0	73
Total	143	274	12	5	1	179	25	7	29	11	686

Legenda: UBS = Unidade Básica de Saúde; Consu. = Consultório; Hosp. = Hospital; Lab. = Laboratório; PA = Pronto Atendimento; SADT = Serviço de Apoio Diagnóstico Terapêutico; SAMU = Serviço Móvel de Urgência; CAPS = Centro de Atenção Psicossocial.

Fonte de dados: BRASIL, 2019e.

Além da migração de venezuelanos para Roraima, a migração de brasileiros que trabalham em minas de ouro e cruzam as fronteiras internacionais já foi associada ao impulsionamento da ocorrência de malária importada na área urbana de Boa Vista (LOUZADA et al., 2020). Essa situação pode, também, aumentar o risco de introdução de outros patógenos, como arbovírus. Roraima concentra populações vulneráveis e movimentos populacionais constantes, tanto de imigrantes internacionais quanto de brasileiros, o que contribui para a alta diversidade de perfis genéticos de microrganismos que circulam na região. A implementação de medidas de prevenção e controle de infecções nesse estado é extremamente importante e desafiadora (TATARA et al., 2019).

Dessa forma, na avaliação do contexto das arboviroses em Roraima, deve ser levado em consideração a conjuntura da saúde nessa região que é bem complexa em muitos aspectos, aumentando o desafio dos gestores e equipes de vigilância. Roraima não segue o padrão sazonal nacional de ocorrência de dengue (CHURAKOV et al., 2019) e costuma ser excluído de estudos que visam planejar medidas de intervenção a serem adotadas a nível nacional. Por exemplo, um

estudo que objetivou estimar a faixa etária de vacinação prioritária contra os quatro sorotipos de DENV para cidades brasileiras não incluiu nenhum município de Roraima (CARDIM et al., 2019). Ademais, as particularidades da dinâmica da dengue em Boa Vista, com falta de fortes forças externas (como a temperatura) pode aumentar o papel da estocasticidade na demografia da infecção, o que reforça a importância de medidas personalizadas de vigilância e controle de vetores nessa cidade (CODEÇO et al., 2009). Reforça-se, assim, a necessidade de desenvolvimento de estudos para gerar conhecimentos mais aprofundados sobre esse cenário epidemiológico peculiar, mesmo que descritivos, tendo em vista a carencia de pesquisas na área da vigilância de arboviroses nessa região e no contexto de cocirculação de DENV e CHIKV.

3 OBJETIVOS

- Avaliar a qualidade metodológica das diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro, da Organização Panamericana de Saúde e da Organização Mundial de Saúde sobre vigilância e manejo clínico de dengue e de chikungunya;
- Analisar a distribuição espacial e temporal de casos prováveis de dengue e chikungunya em Roraima de 2013 a 2019;
- Estimar a associação entre indicadores socioeconômicos e a distribuição espacial das incidências de chikungunya e dengue em Boa Vista, Roraima, para os últimos anos epidêmicos.

4 MÉTODOS

Esta tese foi desenvolvida no formato de dois artigos, onde estão descritos alguns detalhes dos métodos e os resultados relativos aos objetivos desta tese. Para atingir o primeiro objetivo foi realizado um estudo (Estudo 1) que deu origem ao artigo intitulado “Avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya”, o qual foi publicado na revista *Cadernos de Saúde Pública (CSP)*. O Estudo 2 foi descrito no artigo “Distribuição espacial e temporal de dengue e chikungunya em Roraima, extremo norte do Brasil: um estudo ecológico” formatado para submissão à revista *PLOS Neglected Tropical Diseases*.

4.1 ESTUDO 1

Para avaliar a qualidade das diretrizes do MS, da OPAS e da OMS sobre dengue e chikungunya, foi desenvolvido e utilizando a ferramenta AGREE II (ANEXO A). Os critérios de inclusão das diretrizes no estudo foram: abordar aspectos relacionados a vigilância e/ou manejo clínico especificamente de dengue ou de chikungunya; ter sido elaboradas pelo MS, OPAS ou pela OMS; se encontrar disponibilizadas nos sites oficiais destes órgãos; e representar as versões mais atualizadas destes dispositivos até o momento da realização do estudo.

A ferramenta AGREE II foi aplicada de forma independente e mascarada por quatro avaliadores para cada uma das diretrizes. Antes da aplicação, os avaliadores estudaram o material de suporte do AGREE II, incluindo a versão em português do seu manual. Um dos avaliadores criou e coordenou grupos de avaliação para cada uma das diretrizes diretamente no site do AGREE *trust*, utilizando a ferramenta “*My AGREE PLUS*”, a partir da qual convidou os demais avaliadores. O coordenador dos grupos gerou e exportou os arquivos com as pontuações de cada uma das diretrizes e com os comentários dos avaliadores. Comparou-se o desempenho das diretrizes do MS com as da OPAS e da OMS, segundo os escores de qualidade do AGREE II.

Mais detalhes sobre o método, assim como os resultados e discussão decorrentes das análises do estudo 1, estão descritos no artigo intitulado “Avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya”, apresentado no subitem 5.1.

4.2 ESTUDO 2

Para avaliar a existência de padrões espaciais e temporais de casos prováveis de dengue e chikungunya em Roraima, foi realizado um estudo ecológico, inferencial, com dados de notificações de casos prováveis de dengue e chikungunya, do período de janeiro de 2013 a dezembro de 2019.

Foram incluídos os casos prováveis de dengue com data de início dos sintomas correspondente ao período de janeiro de 2013 (um ano antes do isolamento do CHIK em Roraima) a dezembro de 2019, permitindo a comparação da distribuição espacial dos casos de dengue antes e após a introdução do CHIKV. Já para chikungunya foram incluídos os casos prováveis com data de início dos sintomas referente ao período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

Foram excluídas as duplicidades de notificações, as notificações de casos prováveis das supracitadas arboviroses que não tinham informações sobre a conclusão do caso, as notificações de pacientes residentes em outros estados (incluído os residentes em outros países), uma vez que a incidência foi calculada somente para o território de Roraima, e as notificações cujos endereços fornecidos impossibilitavam o georreferenciamento. Para exclusão de duplicidades, os casos com mesmo nome e data de nascimento, notificados no mesmo ano, foram avaliados quando aos seguintes aspectos: data de início dos sintomas e critérios de confirmação. Quando confirmada a duplicidade de registro, foram excluídas as notificações que não tinham confirmação laboratorial ou as notificações mais recentes (Tabelas 3 e 4)

Tabela 2 - Seleção de casos prováveis de dengue elegíveis para as análises. Roraima, 2013 a 2019.

Ano da notificação	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Casos notificados	2282	2229	2804	1944	4896	1539	4192	19886
Exclusões por:								
Casos descartados ou sem informação de conclusão	1318	1077	1683	1726	4615	1427	2569	14415
Duplicidades	13	25	22	2	3	5	16	86
Residentes em outros estados ou países	5	18	6	9	1	1	4	44
Endereços incompletos ou ausentes	36	61	42	6	11	4	13	173
Casos elegíveis para as análises	910	1048	1051	201	266	102	1590	5168

Tabela 3 - Seleção de casos prováveis de chikungunya elegíveis para as análises. Roraima, 2014 a 2019.

Ano da notificação	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Casos notificados	200	455	288	6773	514	519	8749
Exclusões por:							
Casos descartados ou sem informação de conclusão	163	400	263	2808	472	496	4602
Duplicidades	0	0	1	20	0	0	21
Residentes em outros estados ou países	0	0	0	9	3	0	12
Endereços incompletos ou ausentes	0	0	0	31	2	3	36
Casos elegíveis para as análises	37	55	24	3905	37	20	4078

Além dos dados do SINAN, que são coletados a partir de uma ficha de notificação/investigação padronizada nacionalmente (ANEXO B), foram utilizados os indicadores demográficos e socioeconômico do censo de 2010 e dados das estimativas populacionais do IBGE, conforme quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 - Variáveis do estudo e suas respectivas fontes de dados.

Variáveis	Fonte de dados
Número de casos prováveis de dengue e chikungunya por ano	SINAN
Local de residência dos casos prováveis de dengue e chikungunya	SINAN
Critérios de encerramento dos casos prováveis de dengue e chikungunya	SINAN
Estimativas populacionais por município de Roraima em 1 de julho (referentes aos anos de 2013 a 2019)	IBGE
Proporção da população por setor censitário, segundo censo de 2010	IBGE
Malha digital de Roraima por município e setor censitário, 2010	IBGE
Proporção de domicílios com abastecimento de água da rede geral, 2010	IBGE
Proporção de domicílios com 5 ou mais moradores, 2010	IBGE
Proporção de domicílios com pessoas responsáveis alfabetizadas, 2010	IBGE
Densidade populacional, 2010	IBGE
Proporção de domicílios com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, 2010	IBGE
Média do rendimento nominal mensal domiciliar per capita, 2010	IBGE

Mais detalhes sobre o método, assim como os resultados e discussão decorrentes das análises do estudo 2, estão descritos no artigo intitulado “Distribuição espacial e temporal de dengue e chikungunya em Roraima, extremo norte do Brasil: um estudo ecológico” formatado para submissão à *PLOS Neglected Tropical Diseases*, apresentado no subitem 5.2.

O projeto de pesquisa que gerou esse estudo recebeu autorização da Secretaria Estadual de Roraima e foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fiocruz (ANEXO C). Por se tratar de base de dados cujas informações já haviam sido coletadas na rotina dos serviços de saúde, não foi possível obter o consentimento dos participantes (casos de dengue e chikungunya). Os pesquisadores envolvidos na consolidação e análise dos dados comprometeram-se com o sigilo e confidencialidade das informações. Os resultados foram analisados de forma anônima e divulgados de forma agregada para preservar o sigilo da identificação dos pacientes notificados. Logo, as prerrogativas éticas das resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012(BRASIL, 2012), que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, nº 510/ 2016(BRASIL, 2016f), que trata da ética em pesquisa com seres humanos em Ciências Humanas e Sociais, e nº 580/2018(BRASIL, 2018c), que aborda especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS, foram observadas e atendidas.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE DIRETRIZES DE VIGILÂNCIA E MANEJO CLÍNICO DE DENGUE E CHIKUNGUNYA

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ARTIGO
ARTICLE

Avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya

Methodological quality assessment of guidelines for surveillance and clinical management of dengue and chikungunya

Evaluación de la calidad metodológica de directrices de vigilancia y manejo clínico del dengue y chikungunya

Manuella Carvalho Feitosa ^{1,2}
Pedro Henrique Amparo da Costa Leite ²
Julia Henrique Costa ³
Yara Hahr Marques Hökerberg ³

doi: 10.1590/0102-311X00050919

Resumo

A pesquisa objetivou avaliar a qualidade metodológica de diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya. Trata-se de um estudo descritivo, no qual a ferramenta Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Reporting Checklist II (AGREE II) foi aplicada por quatro avaliadores, de forma independente e mascarada, para seis diretrizes. Cada avaliador atribuiu um escore de 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo completamente) aos 23 itens dos domínios do AGREE II: escopo e propósito; envolvimento das partes interessadas; rigor no desenvolvimento; clareza da apresentação; aplicabilidade e independência editorial. As diretrizes de dengue da OPAS (média = 5,2, DP = 0,8) e da OMS (média = 4,5, DP = 0,5) obtiveram maiores pontuações globais, sendo recomendadas com modificações por todos os avaliadores, e a do Ministério da Saúde (média = 2,7, DP = 0,4) não foi recomendada por um deles. Já as pontuações das diretrizes de chikungunya foram baixas (médias variando de 2,2 a 3,0) independentemente do órgão que as elaborou. Os domínios com maior conformidade foram “clareza da apresentação” (mediana de 84,7%) e “escopo e propósito” (77,1%), e os de menor conformidade foram “independência editorial” (5,2%) e “rigor no desenvolvimento” (9,1%). O estudo identificou lacunas na qualidade metodológica das diretrizes relacionadas, principalmente, à transparência nos processos de busca, seleção das evidências científicas e formulação das recomendações, além de falta de clareza quanto ao financiamento e possíveis conflitos de interesses.

Guias de Prática Clínica como Assunto; Avaliação em Saúde; Infecções por Arbovirus

Correspondência

M. C. Feitosa
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima.
Av. Capitão Ene Garcez 2413, Boa Vista, RR
69310-000, Brasil.
manuella.feitosa@ufrr.br

¹ Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil.

² Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

As infecções por dengue e chikungunya podem produzir quadros clínicos semelhantes na fase aguda, e durante hiperendemias e epidemias são motivo de intensa procura por atendimento nas unidades de saúde. O diagnóstico precoce, manejo clínico adequado dos pacientes, intervenções de controle vetorial e de monitoramento de casos humanos para a prevenção, detecção e enfrentamento de epidemias são prementes para a diminuição da morbimortalidade por essas arboviroses, o que implica intenso treinamento das equipes de saúde^{1,2,3,4}. Nesse sentido, as diretrizes clínicas são úteis para orientar as práticas com base em evidências, definir fluxos e otimizar o uso dos recursos disponíveis, considerando-se o custo-benefício das diferentes opções de diagnóstico, tratamento⁵ e de medidas de saúde pública que envolvem vigilância epidemiológica e entomológica.

Apesar da dengue ser a mais importante arbovirose que afeta o homem, com vasta distribuição mundial e incidência crescente^{6,7}, até a atualidade poucos estudos avaliaram diretrizes de dengue: um avaliou a heterogeneidade de recomendações e uso destes dispositivos⁸; outros dois avaliaram a qualidade metodológica de apenas uma diretriz de dengue em meio a outras sobre tópicos diversos^{9,10}.

De forma semelhante, diretrizes para vigilância e manejo clínico de casos de chikungunya ainda não foram avaliadas de forma crítica, apesar desta doença vir gerando significativos prejuízos econômicos após dezembro de 2013, quando o vírus estabeleceu seu ciclo de transmissão mosquito/humano nas Américas, com a diminuição da produtividade humana devido à carga da doença crônica incapacitante que é capaz de causar^{4,11,12,13}.

Em nível internacional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem elaborado diretrizes para orientar as ações de saúde e para nortear o desenvolvimento de diretrizes nacionais ou regionais. Dentre elas estão a diretriz para diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de dengue¹⁴ e aquelas sobre manejo clínico, prevenção e controle da febre de chikungunya^{15,16}. Por orientar as políticas de saúde, as ações de vigilância epidemiológica e a prática clínica da maioria dos 194 países membros das Nações Unidas, o processo de desenvolvimento desses dispositivos deve ser criterioso e transparente para fornecer recomendações baseadas em uma síntese das melhores evidências disponíveis⁹.

Uma diretriz deve fornecer um resumo baseado em evidências, atual, acessível, transparente e fácil de usar, objetivando melhorar o cuidado. Entretanto, os processos de desenvolvimento de diretrizes variam substancialmente e muitos não atendem os critérios básicos de qualidade, são contraditórios, impraticáveis, inaceitáveis para os usuários ou simplesmente não baseados em evidências^{17,18,19,20,21,22}.

Nesse sentido, o *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Reporting Checklist II* (AGREE II) é um instrumento baseado em revisões abrangentes da literatura e consenso entre uma equipe internacional ampla de interessados em diretrizes práticas, e é considerada a melhor ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de diretrizes disponível. Originalmente publicado em 2003, o instrumento foi refinado, resultando em uma versão mais curta e eficiente com 23 itens sobre o escopo, a população-alvo, os métodos de seleção das evidências, a forma de apresentação e aplicabilidade das recomendações e os conflitos de interesse na elaboração da diretriz, capazes de produzir uma avaliação detalhada^{20,23,24,25}.

Nessa perspectiva, o presente trabalho objetivou avaliar a qualidade metodológica de diretrizes de vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo de avaliação de diretrizes governamentais de acesso livre, dispensando apreciação ética por se restringir a uma análise documental.

Foram incluídas as diretrizes mais recentes sobre vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya elaboradas pelo Ministério da Saúde do Brasil, OMS ou Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), disponíveis no mês de janeiro de 2018 nos sites oficiais destes órgãos, sendo selecionadas as diretrizes da OMS, *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*¹⁴, *Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever*¹⁵ e *Guidelines for Prevention and Control of Chikungunya*

Fever¹⁶; a diretriz da OPAS *Dengue: Guidelines for Patient Care in the Region of the Americas*²⁶; além das do Ministério da Saúde *Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico*²⁷ e *Chikungunya: Manejo Clínico*²⁸.

Quatro avaliadores (uma médica e uma enfermeira com experiência em vigilância epidemiológica, um economista com experiência na área de incorporação tecnológica em saúde baseada em evidências e uma estudante do último ano de medicina) analisaram de forma independente e mascarada a qualidade metodológica do documento completo das diretrizes. Utilizou-se o AGREE II, que tem 23 itens agrupados em seis domínios: “Escopo e propósito” (3 itens), que diz respeito ao objetivo geral da diretriz, questões de saúde específicas e população-alvo; “Envolvimento das partes interessadas” (3 itens); “Rigor no desenvolvimento” (8 itens), que avalia o processo de busca e síntese das evidências e os critérios adotados para formular as recomendações; “Clareza da apresentação” (3 itens); “Aplicabilidade” (4 itens), que analisa barreiras e facilitadores à implementação da diretriz; e “Independência editorial” (2 itens), abrangendo a avaliação de conflitos de interesse e influência de órgãos financiadores. Cada item recebeu um escore de 1 a 7: um indica ausência de informação ou que o conceito é muito mal relatado; dois a seis indicam que a diretriz não atende plenamente os critérios; e sete, que todos os critérios e considerações foram atendidos^{17,23,29}.

Embora conhecimentos básicos sobre tomada de decisão fundamentada em evidências e assistência médica possam facilitar o uso do AGREE II e a interpretação dos resultados, o manual do usuário permite que indivíduos sem expertise usem o instrumento com confiança de que diretrizes de boa qualidade serão diferenciadas daquelas de baixa^{17,18,29}. Mesmo assim, optou-se por incluir profissionais de diferentes campos de atuação, experiência profissional e de uso de diretrizes para minimizar o viés de aferição. Os avaliadores estudaram o manual do AGREE II e se reuniram, previamente ao processo de avaliação, para sanar possíveis divergências de entendimento e padronizar os critérios adotados. A avaliação foi feita diretamente no site do AGREE II³⁰, utilizando-se a ferramenta My AGREE Plus (<https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-plus/>), que gerava os cálculos das porcentagens de qualidade por domínio com base na soma das pontuações obtidas nos itens do domínio dividida pela pontuação máxima possível para aquele domínio, ambas descontadas da pontuação mínima atribuível ao domínio. As porcentagens de conformidade das diretrizes segundo os itens do AGREE II foram calculadas seguindo-se a mesma lógica. Já a qualidade global das diretrizes foi classificada em uma escala de um (mais baixa) a sete (mais alta), sendo calculada a média e o desvio padrão (DP) da pontuação global dos avaliadores. Além disso, os avaliadores emitiram parecer sobre a recomendação de uso das diretrizes, da seguinte maneira: “sim”, “sim com modificações” e “não recomendo”.

Os resultados foram apresentados em tabelas com os percentuais de qualidade por domínios e itens do AGREE II, e com comparações das recomendações presentes nas diretrizes.

Resultados

Seis diretrizes foram avaliadas: três sobre dengue^{14,26,27} e três sobre chikungunya^{15,16,28}. Os percentuais de conformidade estão apresentados na Tabela 1.

Das diretrizes de dengue, a da OPAS²⁶ obteve a maior pontuação na avaliação global do AGREE II (média = 5,2; DP = 0,8), seguida pela da OMS¹⁴ (média = 4,5; DP = 0,5). Ambas foram recomendadas com modificações pelos avaliadores. A diretriz do Ministério da Saúde²⁷ (média = 2,7; DP = 0,4) não foi recomendada por um dos avaliadores (Tabela 1).

As diretrizes de chikungunya apresentaram pontuações baixas e semelhantes na avaliação global, com médias variando de 2,2 a 3,0 pontos, sendo a de manejo clínico da OMS¹⁵ a que obteve a pior avaliação geral (média = 2,2; DP = 0,8) e não foi recomendada por dois avaliadores, resultado que só foi melhor do que o da diretriz brasileira de manejo clínico de chikungunya²⁸, da qual três avaliadores não recomendaram o uso.

Com relação aos domínios do AGREE II, as diretrizes de dengue e chikungunya apresentaram melhores escores de conformidade nos domínios “Clareza da apresentação” (mediana = 84,7%; variação de 72,2 a 97,2%) e “Escopo e propósito” (mediana = 77,1%; variação de 63,9 a 93,1%). As piores avaliações foram nos domínios “Independência editorial” (mediana = 5,2%; variação de 2,1 a 33,3%) e “Rigor no desenvolvimento” (mediana = 9,1%; variação de 4,7 a 43,2%).

Tabela 1

Qualidade metodológica das diretrizes internacionais e brasileiras de dengue e chikungunya, segundo o *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist* (AGREE II).

Domínios do AGREE II (%)	Diretrizes						Mediana (variação)
	<i>Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control</i> (2009) ¹⁴	<i>Dengue: Guidelines for Patient Care in the Region of the Americas</i> (2016) ²⁶	<i>Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico: Adulto e Criança</i> (2016) ²⁷	<i>Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever</i> (2008) ¹⁵	<i>Guidelines for Prevention and Control of Chikungunya Fever</i> (2009) ¹⁶	<i>Chikungunya: Manejo Clínico</i> (2017) ²⁸	
Escopo e propósito	73,6	93,1	83,3	66,7	80,6	63,9	77,1 (63,9-93,1)
Envolvimento das partes interessadas	51,4	50	31,9	44,4	27,8	23,6	38,2 (23,6-51,4)
Rigor no desenvolvimento	32,8	43,2	4,7	9,4	6,8	8,8	9,1 (4,7-43,2)
Clareza da apresentação	86,1	97,2	88,9	72,2	76,4	83,3	84,7 (72,2-97,2)
Aplicabilidade	38,5	46,9	14,6	4,2	19,8	12,5	17,2 (4,2-46,9)
Independência editorial	33,3	10,4	4,2	6,2	4,2	2,1	5,2 (2,1-33,3)
Avaliação global (média ± DP)	4,5 ± 0,5	5,2 ± 0,8	2,7 ± 0,4	2,2 ± 0,8	3,0 ± 0,7	2,5 ± 0,5	-
Recomendação geral de uso	4RM	4RM	3RM, 1NR	2RM, 2NR	3RM, 1NR	1RM, 3NR	-

%; percentual de conformidade obtido no domínio; DP: desvio padrão da média da avaliação global dos quatro avaliadores; média: média da avaliação global dos quatro avaliadores; RM: recomendada com modificações; NR: não recomendada.

Para a maioria dos domínios do AGREE II, as diretrizes de dengue da OMS ¹⁴ e da OPAS ²⁶ obtiveram pontuações mais elevadas do que a brasileira ²⁷, o que não ocorreu para chikungunya.

O item mais bem-avaliado em todas as diretrizes, item 1 (variação de 87,5 a 100%) do domínio “Escopo e propósito”, refere-se à descrição dos objetivos desses dispositivos (Tabela 2). As três diretrizes de dengue apresentaram conformidade superior a 85% para os itens 16 (variação de 87,5 a 95,8%) e 17 (de 91,7 a 100%), ambos do domínio “clareza da apresentação” e referentes à apresentação das diferentes opções de abordagem da doença e à fácil identificação das recomendações-chave, respectivamente. Todos os itens dos domínios “Escopo e propósito” e “Clareza da apresentação” apresentaram mais de 50% de conformidade. Dos 23 itens do AGREE II, na diretriz da OPAS ²⁶ 60,9% apresentaram mais de 50% de conformidade, contra 47,8% na da OMS ¹⁴ e apenas 30,4% na do Ministério da Saúde ²⁷.

Nenhuma diretriz de chikungunya apresentou 50% ou mais dos itens com 50% de conformidade: 30,4% dos itens obtiveram mais de 50% de conformidade para a diretriz de prevenção e controle da OMS ¹⁶, contra 26,1% na de manejo clínico ¹⁵ e 21,7% na do Ministério da Saúde ²⁸.

O item 5 (variação de 0% a 4,2%), relativo às opiniões e preferências da população-alvo (domínio “Envolvimento das partes interessadas”) foi o pior avaliado nas diretrizes de dengue e chikungunya (Tabela 2). Além desse, os itens 9: “Pontos fortes e limitações do conjunto de evidências” (variação de 0% a 16,7%), 10: “Métodos para a formulação das recomendações” (variação de 0% a 25,0%) e 22: “Possíveis influências do órgão financiador no conteúdo da diretriz” (variação de 4,2% a 16,7%) apresentaram conformidade igual ou inferior a 25% nas seis diretrizes. Os itens 8: “Critérios de seleção de

Tabela 2

Proporção de conformidade de diretrizes internacionais e brasileiras de dengue e de chikungunya aos itens dos domínios do *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation Reporting Checklist* (AGREE II).

Itens do AGREE II	Diretrizes de dengue (%)			Diretrizes de chikungunya (%)		
	<i>Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control</i> (2009) ¹⁴	<i>Dengue: Guidelines for Patient Care in the Region of the Americas</i> (2016) ²⁶	<i>Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico: Adulto e Criança</i> (2016) ²⁷	<i>Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever</i> (2008) ¹⁵	<i>Guidelines for Prevention and Control of Chikungunya Fever</i> (2009) ¹⁶	<i>Chikungunya: Manejo Clínico</i> (2017) ²⁸
Domínio 1: escopo e propósito						
1	100,0	95,8	100,0	91,7	91,7	87,5
2	54,2	83,3	75,0	29,2	66,7	29,2
3	66,7	100,0	75,0	79,2	83,3	75,0
Domínio 2: envolvimento das partes						
4	62,5	50,0	20,8	50,0	8,3	16,7
5	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	0,0
6	91,7	100,0	75,0	79,2	75,0	54,2
Domínio 3: rigor do desenvolvimento						
7	25,0	79,2	0,0	4,2	0,0	0,0
8	20,8	79,2	0,0	0,0	0,0	0,0
9	0,0	16,7	0,0	0,0	8,3	8,3
10	16,7	25,0	0,0	8,3	12,5	4,2
11	54,2	62,5	16,7	16,7	16,7	37,5
12	29,2	70,8	4,2	0,0	8,3	20,8
13	45,8	12,5	8,3	45,8	0,0	0,0
14	70,8	0,0	8,3	0,0	8,3	0,0
Domínio 4: clareza da apresentação						
15	79,2	95,8	79,2	70,8	70,8	75,0
16	87,5	95,8	87,5	70,8	79,2	79,2
17	91,7	100,0	100,0	75,0	79,2	95,8
Domínio 5: aplicabilidade						
18	41,7	54,2	12,5	4,2	41,7	12,5
19	33,3	54,2	12,5	4,2	8,3	12,5
20	33,3	25,0	0,0	4,2	20,8	8,3
21	45,8	54,2	33,3	4,2	8,3	16,7
Domínio 6: independência editorial						
22	8,3	16,7	4,2	12,5	8,3	4,2
23	58,3	4,2	4,2	0,0	0,0	0,0

%; percentual de conformidade obtido no item.

evidências” e 23: “Registro e abordagem dos conflitos de interesse” receberam pontuação mínima em todas as diretrizes de chikungunya.

A diretriz de dengue para atendimento ao paciente na região das Américas²⁶ (115 páginas) foi considerada a mais completa no que diz respeito à presença de recomendações, bem como a citação das evidências de apoio, não contemplando apenas os aspectos relacionados às estratégias de controle de vetores, vigilância entomológica e preparação para emergências, os quais foram abordados na diretriz da OMS¹⁴, com 147 páginas (Tabela 3).

Aspectos clínicos da dengue na criança, por exemplo, estão ausentes na diretriz da OMS¹⁴, e na do Ministério da Saúde²⁷ (com 58 páginas) são considerados insuficientes e sem ligação com evidências de suporte. Na diretriz da OPAS²⁶ esses aspectos foram abordados de forma resumida, sendo específicos para recém-nascidos e menores de um ano de idade, mas apresentam indicações de diagnóstico diferencial e tratamento para esta faixa etária, com citação de referências de apoio.

Quadros com diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e zika estão presentes na diretriz do Ministério da Saúde²⁷, ausentes na da OMS¹⁴ e apenas a diferenciação entre dengue e chikungunya foi apresentada na diretriz da OPAS²⁶.

Tabela 3

Recomendações presentes nas diretrizes clínicas de dengue do Ministério da Saúde brasileiro, da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

Recomendações	Dengue: <i>Diagnóstico e Manejo Clínico</i> (2016) ²⁷	Dengue: <i>Guidelines for Patient Care in the Region of the Americas</i> (2016) ²⁶	Dengue: <i>Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control</i> (2009) ¹⁴
Classificação de casos de dengue (níveis de gravidade)	+/-	+++	+++
Espectro clínico (fases clínicas)	+/-	+++	+++
Aspectos clínicos na criança	+/-	+++	-
Aspectos clínicos na gestante	+/-	+++	-
Aspectos clínicos em idosos	-	++	-
Aspectos clínicos em presença de infecções associadas	-	++	-
Aspectos clínicos em pacientes hipertensos	+/-	++	-
Aspectos clínicos em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal, doenças ósseas e articulares.	-	++	-
Diagnóstico			
Diagnóstico laboratorial	+/-	+++	++
Diagnóstico diferencial	++	++	+/-
Organização de serviços de laboratório	-	++	+/-
Serviços Clínicos por nível de complexidade	-	++	++
Classificação de risco (grupos de risco)	+/-	+/-	+/-
Manejo de acordo com classificação de risco	+/-	++	++
Tratamento de complicações	+/-	++	+/-
Definição de caso			
Definição de caso suspeito	+/-	+/-	+/-
Definição de caso confirmado	+/-	+/-	-
Definição de caso descartado	+/-	+/-	-
Organização dos serviços de saúde em surto/epidemia	-	+/-	-
Estratégias de controle de vetores	-	-	++
Vigilância entomológica	-	-	++
Preparação para emergências e resposta	-	-	++
Número de páginas	58	115	147

+/-: presente, mas sem ligação entre a recomendação e a evidência de suporte; +++: presente e com ligação explícita entre as recomendações e todas as evidências de suporte; ++: presente e com ligação explícita entre as recomendações e algumas evidências de suporte; -: ausente ou insuficiente.

A maioria das recomendações presentes nas diretrizes de chikungunya não apresenta ligação explícita com evidências da literatura (Tabela 4). A diretriz de manejo clínico da OMS¹⁵ (18 páginas) não apresenta referências, mas apenas uma sugestão de "leitura adicional". Em seu prefácio, consta que ela foi baseada na opinião de especialistas com experiência clínica na Ásia.

A diretriz de chikungunya do Ministério da Saúde²⁸ (65 páginas), elaborada em um contexto de circulação simultânea de três arbovírus, apresenta um quadro com diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e zika, aspecto não abordado na diretriz de manejo clínico de chikungunya da OMS¹⁵. A diretriz para a prevenção e controle da OMS¹⁶ (42 páginas) apresenta um quadro de diagnóstico diferencial entre dengue e chikungunya.

Discussão

As diretrizes mais bem-avaliadas foram sobre dengue, principalmente as internacionais (OPAS²⁶ e OMS¹⁴), ambas recomendadas com modificações pelos avaliadores. A de dengue do Ministério da Saúde²⁷, além de obter menor média global do AGREE II, não foi recomendada por um dos avaliadores, que a considerou com qualidade metodológica muito baixa.

Em um estudo que avaliou oito protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde brasileiro, a avaliação da qualidade global apresentou média de 4,2, sendo que dois avaliadores

Tabela 4

Recomendações presentes nas diretrizes clínicas de chikungunya da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde brasileiro.

Recomendações	<i>Chikungunya: Manejo Clínico (2017)</i> ²⁸	<i>Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever (2008)</i> ¹⁵	<i>Guidelines for Prevention and Control of Chikungunya Fever (2009)</i> ¹⁶
Diagnóstico			
Características clínicas (diagnóstico clínico)	+/-	+/-	+++
Diagnóstico laboratorial	+/-	+/-	+/-
Diagnóstico diferencial	++	+/-	+/-
Manejo clínico na fase aguda	+/-	+/-	+/-
Classificação de risco/sinais de gravidade	++	+/-	-
Aferição da dor	+++	-	-
Abordagem escalonada da dor	++	-	-
Tratamento farmacológico	++	+/-	+/-
Tratamento não farmacológico	+/-	+/-	-
Manejo clínico na fase subaguda e crônica	+/-	+/-	-
Tratamento farmacológico	++	-	-
Tratamento não farmacológico	+/-	+/-	-
Orientações para pacientes pediátricos	+/-	-	-
Aferição da dor em crianças	+++	-	-
Manejo da dor da criança	++	-	-
Manejo de problemas neurológicos	-	+/-	-
Manejo de problemas dermatológicos	-	+/-	-
Medidas de saúde pública/Ações de vigilância	+/-	+/-	+/-
Vigilância, resposta e comunicação de surto	-	-	+/-
Definição de caso suspeito/provável	+/-	+++	+++
Definição de caso confirmado	+/-	+++	+++
Vigilância e controle vetorial	-	-	++
Número de páginas	65	18	42

+/-: presente, mas sem ligação entre a recomendação e a evidência de suporte; +++: presente e com ligação explícita entre as recomendações e todas as evidências de suporte; ++: presente e com ligação explícita entre as recomendações e algumas evidências de suporte; -: ausente ou insuficiente.

as recomendaram com modificação e um não recomendou qualquer diretriz³¹. Já numa pesquisa que analisou 124 diretrizes atuais da OMS a média do AGREE II foi 5,0, sendo que apenas oito não foram recomendadas⁹. Essa melhor avaliação encontrada para diretrizes internacionais é condizente com outros estudos que avaliaram a qualidade de diretrizes de uma ampla gama de tópicos de saúde, os quais concluíram que organizações supranacionais produziram diretrizes com pontuações do AGREE II significativamente mais altas, sendo recomendadas com mais frequência do que as originárias de um único país^{32,33,34}.

Uma possível explicação seria a maior disponibilidade de recursos para a elaboração, associada a uma maior fiscalização e cobrança nas etapas do processo de desenvolvimento. Por envolver especialistas de diferentes países e maiores fontes de financiamento, os organismos internacionais provavelmente estão mais bem equipados para elaborar diretrizes mais claras e de maior rigor metodológico³³.

Vale destacar que a diretriz da OPAS²⁶ teve como base a diretriz da OMS¹⁴, adaptando-a para a região das Américas, sem alterar as recomendações de tratamento. Apesar de ter incorporado novos aspectos não incluídos na publicação da OMS, o que pode explicar sua melhor qualidade, essa diretriz não descreveu a utilização de uma ferramenta para a adaptação de diretrizes. Essa foi uma das limitações que contribuíram para que ela fosse recomendada com modificações.

Por vez, a diferença de pontuações observada entre diretrizes de âmbitos nacional e internacional não foi observada para as de chikungunya, que apresentaram níveis baixos de conformidade de forma geral. O fato das diretrizes de chikungunya da OMS terem sido publicadas em 2008¹⁵ e 2009¹⁶ pode explicar, em parte, a pontuação semelhante do AGREE II entre estas diretrizes e a do Ministério da Saúde²⁸, elaborada mais recentemente (2017).

Uma avaliação de diretrizes da OMS usando o AGREE II evidenciou que a transparência nos processos de elaboração das diretrizes neste órgão melhorou após críticas de que suas recomendações eram de baixa qualidade, baseadas na opinião de especialistas e raramente usavam métodos sistemáticos baseados em evidências. Isso levou a organização a estabelecer um Comitê de Revisão de Diretrizes em 2007. O estudo demonstrou que houve transição da quase completa ausência de uma seção de métodos para uma descrição bastante completa, com o uso mais amplo de avaliações sistemáticas de evidências e melhor gerenciamento de possíveis conflitos de interesse. No entanto, a maioria das diretrizes publicadas em 2008 e 2009 implementou apenas parcialmente as mudanças, pois já estavam em andamento antes do estabelecimento do comitê³⁵. Assim, espera-se que futuras atualizações das diretrizes de chikungunya e dengue da OMS sigam os padrões de desenvolvimento já em vigor e, consequentemente, maior clareza no processo de elaboração desses dispositivos.

Entretanto, como diretrizes elaboradas por organismos internacionais são mais abrangentes, nem sempre adaptadas à realidade de determinados países, as instituições de saúde do Brasil devem identificar as universidades com experiência em diretrizes e trabalhar de forma colaborativa para promover o desenvolvimento e a adaptação de alta qualidade desses dispositivos. Destaca-se, ainda, a importância do sistema de saúde brasileiro e suas diretrizes como referência para outros países da América Latina, Caribe e África³⁶.

Cerca de 93% dos 627 médicos, enfermeiros e técnicos de laboratório que participaram de um estudo na América Latina afirmaram ter recebido algum tipo de treinamento em manejo clínico da dengue, baseado nas recomendações de diretrizes clínicas disponíveis, seja no trabalho ou durante a formação profissional⁸. Isso demonstra ampla utilização desses documentos no treinamento de equipes de saúde e a importância de que as diretrizes de dengue e chikungunya sejam elaboradas com rigor metodológico, transparência e abordando o contexto peculiar a esse continente, particularmente na atual situação de circulação simultânea de diferentes arbovírus.

A *Lei nº 12.401 de 2011*³⁷ reforça que a constituição e alteração de protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Uma vez que o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde preparou uma diretriz metodológica para a elaboração de diretrizes clínicas³⁸ que estabelece padrões de elaboração e avaliação de qualidade, espera-se que ocorram avanços nas diretrizes organizadas pelo Ministério da Saúde. Entretanto, não foi mencionada qualquer assessoria da CONITEC nos documentos publicados pelo Ministério da Saúde e avaliados neste estudo.

Vale destacar que a CONITEC disponibilizou para consulta pública uma proposta de escopo de diretriz terapêutica para chikungunya que seria a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo baseado em evidências³⁹. No entanto, a consulta foi concluída em fevereiro de 2017 e não estão disponíveis no site do órgão informações sobre o que foi feito desde então. Assim, o documento do Ministério da Saúde de 2017²⁸, avaliado nesta pesquisa, é o que permanece sendo utilizado na abordagem de pacientes com suspeitas de chikungunya em nível nacional.

Em todas as diretrizes avaliadas, os domínios do AGREE II “Escopo e propósito” e “Clareza da apresentação” foram melhor pontuados, resultados condizentes com outros estudos que avaliaram diretrizes de doenças infecciosas do Peru¹⁰, China⁴⁰, Índia⁴¹ e publicadas em língua inglesa^{42,43}. Nesses estudos, as principais recomendações foram facilmente identificáveis nas diretrizes.

Altos escores nesses domínios indicam que as exigências metodológicas em tópicos que auxiliam os profissionais nas suas decisões sobre a utilidade ou não das diretrizes em seus contextos de trabalho estão sendo atendidas. Além disso, o fácil acesso e localização das recomendações contidas nas diretrizes de dengue e chikungunya é primordial, tendo em vista as elevadas demandas de trabalho a que os profissionais estão submetidos em locais de atendimento dos casos suspeitos.

Os piores percentuais do AGREE II para as diretrizes de dengue e chikungunya foram obtidos nos domínios “Rigor no desenvolvimento” e “Independência editorial”. Itens que abordam pontos fortes e limitações do conjunto de evidências, métodos para a formulação das recomendações, possíveis influências do órgão financiador e o registro dos conflitos de interesse da equipe de desenvolvedores receberam baixíssimas pontuações. Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos que avaliaram diretrizes de doenças infecciosas publicadas na Ásia⁴⁰ e América Latina¹⁰. O domínio “Independência editorial” também foi o que recebeu as piores pontuações em estudos com diretrizes sobre doenças hepáticas de uma associação americana⁴⁴ e da OMS⁹, porém, estes resultados ainda foram melhores do que os obtidos neste estudo.

Deficiências da área da independência editorial podem comprometer a confiabilidade das diretrizes, causando desconfiança dos usuários devido à percepção de possíveis influências decorrentes de conflitos de interesses da equipe e dos órgãos financiadores^{25,34}. Entretanto, um estudo da colaboração AGREE mostrou que “Independência editorial” não foi um significativo preditor para recomendações de diretrizes, intenções gerais de uso e qualidade geral⁴⁵. Mais estudos são necessários para determinar se os desenvolvedores de diretrizes estão esquecendo de incluir declarações sobre financiamento e conflitos de interesses ou omitindo-as propositalmente por existirem conflitos de interesses que podem ter efeitos negativos no conteúdo das diretrizes³².

Já a baixa pontuação no “Rigor do desenvolvimento” é particularmente preocupante, pois este domínio pode ser um indicador mais forte de qualidade do que qualquer outro, uma vez que tem efeito mais direto sobre a qualidade das recomendações³².

Uma revisão sistemática que incluiu 91 publicações contendo 1.453 diretrizes avaliadas com o AGREE II encontrou que o domínio “Rigor de desenvolvimento” registrou a maior influência nas duas avaliações gerais do AGREE II⁴⁶. Semelhantemente, uma pesquisa com 58 autores de publicações sobre avaliações de diretrizes com o AGREE II e usuários de diretrizes de uma rede científica alemã mostrou que os itens de 7 a 12 do domínio “Rigor de desenvolvimento” apresentaram forte influência na recomendação de uso das diretrizes²¹.

Vale destacar que, a pontuação baixa nos itens desse domínio, principalmente nas diretrizes de chikungunya^{15,16,28} e na de dengue do Ministério da Saúde²⁷, esteve relacionada a quase total ausência de descrição dos procedimentos que levaram à seleção de evidências e formulação das recomendações. A falta de uma conexão explícita entre as recomendações contidas nas diretrizes e as evidências que as embasaram pode comprometer a confiabilidade destas recomendações. Melhorias nesse sentido poderiam ser conseguidas por meio da simples inclusão de uma descrição mais detalhada do processo adotado para a seleção das evidências³³.

Acredita-se, ainda, que existe um vasto conjunto de evidências disponíveis para dengue, por ser uma arbovirose que vem sendo estudada há mais tempo, diferentemente da literatura disponível para chikungunya. No entanto, a falta de evidências não justifica a falta de transparência na formulação das recomendações. Se não existem estudos publicados em determinado aspecto, isso deve ficar claro na diretriz, detalhando-se como as recomendações foram elaboradas nesse caso, o que poderia auxiliar

a identificar questões prioritárias e estimular uma agenda de pesquisa genuinamente útil para preencher lacunas nos cuidados que tenham um maior impacto na saúde da população ^{44,47}.

Apesar de diferenças consideráveis nas recomendações de diretrizes de dengue usadas em treze países da América Latina e da Ásia sugerirem uma falta de evidências e/ou padrões acordados de gerenciamento de casos de dengue, com grande variação no uso de algoritmos de tratamento, menos de 2% dos profissionais de saúde pensaram que as orientações destes dispositivos não eram úteis e menos de 1% discordou das diretrizes ⁸. Isso demonstra que os profissionais tendem a confiar na qualidade da informação fornecida por órgãos oficiais, mesmo sem uma avaliação crítica sobre a forma como essas orientações foram formuladas.

Contraopondo essa ideia, autores afirmam que a má formulação de recomendações pode afetar a credibilidade das diretrizes entre os profissionais de saúde e comprometer sua adesão. Além disso, a qualidade metodológica pode ser a diferença entre o sucesso e o fracasso de uma diretriz em alcançar um impacto na saúde, uma vez que os efeitos benéficos só serão obtidos se diretrizes bem desenvolvidas e válidas forem implantadas ^{10,48}.

O item pior avaliado no conjunto de diretrizes de dengue e chikungunya foi o que diz respeito às opiniões e preferências da população-alvo (item 5). Outros estudos também não apresentaram uma descrição clara das opiniões e preferências da população-alvo da diretriz ^{9,34,40,42}. No caso das diretrizes de dengue e chikungunya, que são doenças altamente disseminadas na população, seria importante reconhecer o que os pacientes julgam como importante para ser abordado, com vistas a melhorar os resultados da implantação das diretrizes na perspectiva populacional. Assim, entende-se que existe uma lacuna substancial no envolvimento do paciente no desenvolvimento de diretrizes, sendo que estes podem contribuir na avaliação das prioridades, introduzir novos tópicos, sugerir abordagens holísticas para o atendimento e avaliar como as recomendações interagem com seus valores ⁴⁹.

Dentre as possíveis limitações nos resultados desta pesquisa, apontamos que não foi definido previamente como os avaliadores ponderariam os domínios do AGREE II para a avaliação global e recomendação de uso das diretrizes, ficando a critério de cada um fazer o julgamento individual de quais itens/domínios considerariam mais relevantes para esta avaliação geral, sendo uma avaliação completamente subjetiva, conforme orientação do próprio manual do AGREE II.

Entretanto, diversos autores têm sugerido a inclusão de recomendações sobre como considerar os escores de itens e/ou domínios do instrumento para as duas avaliações globais, visando a torná-las mais objetivas, uma vez que sem estas orientações os avaliadores podem acabar ponderando os vários itens/domínios do AGREE II de maneiras distintas, limitando a validade das avaliações gerais ^{9,21,32,46,50}.

Ressalta-se, como outra possível limitação, que este estudo trata de uma avaliação da qualidade do relato do processo de desenvolvimento de diretrizes, podendo não refletir a qualidade real deste processo. Algumas etapas podem não ter sido relatadas no documento da diretriz ou estão presentes em documentos que não estão facilmente disponíveis para consulta, o que compromete uma avaliação mais fidedigna de sua qualidade metodológica.

O que os desenvolvedores de diretrizes descrevem sobre o seu desenvolvimento pode não fazer justiça a como ela foi realmente desenvolvida ⁴⁸. Todavia, as diretrizes devem ser documentos independentes (autônomos), sem a necessidade de contatar os seus desenvolvedores para obter informações adicionais ⁴².

Isso reforça a importância da utilidade da ferramenta AGREE II não só para avaliação de diretrizes, mas como instrumento norteador do processo de desenvolvimento e de geração dos relatórios e suplementos de diretrizes, auxiliando na identificação de informações importantes a serem reportadas nestes documentos, tornando o processo mais transparente para os usuários e melhorando a confiabilidade percebida das diretrizes ⁴³.

Ressalta-se, ainda, que o foco principal do AGREE II está na qualidade do relato dos aspectos metodológicos do desenvolvimento de diretrizes e não na avaliação da qualidade das recomendações subjacentes, uma vez que este tipo de instrumento não pontua a base de evidências do conteúdo das diretrizes. Embora importante, o adequado registro das questões metodológicas é insuficiente para garantir que as recomendações sejam consideradas apropriadas e válidas ^{18,20,25,51}.

Nesse contexto, uma equipe de pesquisadores internacionais está focada no desenvolvimento de uma ferramenta complementar ao AGREE II, o *AGREE Recommendation EXcellence* (REX), destinado

a otimizar a implantação, aplicabilidade e qualidade das recomendações de diretrizes⁵². Segundo a proposta, o AGREE-REX ajudará os desenvolvedores de diretrizes a criar recomendações clinicamente confiáveis e auxiliará os usuários a avaliar e selecionar aquelas que contenham recomendações confiáveis e apropriadas para a implantação em seus cenários⁵³.

Outro desafio encontrado neste estudo, com relação ao uso do instrumento AGREE II, diz respeito à sua aplicação a diretrizes que envolvem, além de aspectos clínicos, aspectos voltados à vigilância epidemiológica e organização de serviços de saúde, sendo as diretrizes de arboviroses avaliadas neste estudo consideradas mais amplas e abrangentes que as diretrizes de prática clínica para as quais o instrumento foi projetado. Isso exigiu um esforço dos avaliadores para compreender como alguns itens se aplicariam aos aspectos “não clínicos”, uma vez que o manual do usuário do AGREE II não tem exemplos neste âmbito. Por exemplo, a avaliação do domínio “Aplicabilidade” do AGREE II é provavelmente diferente entre diretrizes de prática clínica e de vigilância e, também, entre diretrizes desenvolvidas em nível nacional e diretrizes da OMS, as quais são destinadas a um público global⁹. Esses aspectos podem explicar parte da variação das pontuações encontradas nas diretrizes da OMS, OPAS e Ministério da Saúde.

Este estudo traz contribuições ao fazer um diagnóstico da qualidade de diretrizes governamentais de dengue e chikungunya adotadas em níveis nacional e internacional, identificando pontos fortes e fragilidades. Destarte, não foram alvo de avaliação diretrizes e recomendações elaboradas por sociedades de especialidades. A diretriz de dengue da OPAS foi a melhor avaliada, sendo recomendada com modificações. As diretrizes da OMS precisam ser atualizadas, uma vez que as mais recentes foram publicadas no ano de 2009 e novos estudos foram publicados após a dispersão de algumas arboviroses pelo mundo. Já as diretrizes do Ministério da Saúde precisam ser alteradas, passando a ter maior adesão à diretriz de elaboração de diretrizes³⁸ do próprio Ministério da Saúde. As principais lacunas identificadas estão relacionadas à descrição dos métodos de busca e seleção das evidências para a elaboração das recomendações, o envolvimento do público-alvo, bem como as fontes de financiamento e conflitos de interesses. O aprimoramento da descrição desses aspectos melhoraria a transparência no processo e, portanto, poderia contribuir para melhorar a confiabilidade e adesão de profissionais de saúde e de gestores de saúde às recomendações de manejo clínico e de vigilância epidemiológica nelas contidas.

Colaboradores

M. C. Feitosa elaborou o projeto de pesquisa, fez as buscas das diretrizes, avaliou as diretrizes, interpretou os resultados das avaliações, elaborou a redação da primeira versão do artigo, revisou e aprovou a versão final. P. H. A. C. Leite avaliou as diretrizes, organizou os dados das avaliações para análise, interpretou os resultados das avaliações, revisou a versão final do artigo, formatou as referências e tabelas, revisou e aprovou a versão final. J. H. Costa avaliou as diretrizes, interpretou os resultados das avaliações, revisou criticamente o artigo e aprovou a versão final. Y. H. M. Hökerberg orientou a elaboração do projeto de pesquisa, fez as buscas das diretrizes, avaliou as diretrizes, interpretou os resultados das avaliações, revisou criticamente a primeira versão do artigo e aprovou a versão final.

Informações adicionais

ORCID: Manuella Carvalho Feitosa (0000-0001-8736-4525); Pedro Henrique Amparo da Costa Leite (0000-0003-4919-8831); Julia Henrique Costa (0000-0002-6949-7938); Yara Hahr Marques Hökerberg (0000-0001-7140-7172).

Agradecimentos

M. C. Feitosa e P. H. A. C. Leite receberam bolsa de doutorado da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

Referências

1. Donalisio MR, Freitas ARR. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18:283-5.
2. Fathima AS, Manimegalai D, Hundewale N. A review of data mining classification techniques applied for diagnosis and prognosis of the arbovirus-dengue. *International Journal of Computer Science Issues* 2011; 8:322-8.
3. Müller DA, Depelseinsaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis* 2017; 215 Suppl 2:S89-95.
4. Weaver SC. Arrival of chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e2921.
5. Institute of Medicine; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC: The National Academies Press; 2011.
6. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol* 2014; 22:138-46.
7. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:712-23.
8. Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LH, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *Int Health* 2009; 1:133-40.
9. Burda BU, Chambers AR, Johnson JC. Appraisal of guidelines developed by the World Health Organization. *Public Health* 2014; 128:444-74.
10. Canelo-Aybar C, Balbin G, Perez-Gomez A, Florez ID. Guías de práctica clínica en el Perú: evaluación de su calidad usando el instrumento AGREE II. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2016; 33:732-8.
11. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordini L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol* 2013; 36:211-27.
12. Mathew AJ, Ganapati A, Kabeerdoss J, Nair A, Gupta N, Chebbi P, et al. Chikungunya Infection: a global public health menace. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17:13.
13. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest* 2017; 127:737-49.
14. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
15. World Health Organization. Guidelines on clinical management of chikungunya fever. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2008.
16. WHO Regional Office for South-East Asia. Guidelines for prevention and control of chikungunya fever. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2009.
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* 2010; 182:E839-42.
18. Burls A. AGREE II-improving the quality of clinical care. *Lancet* 2010; 376:1128-9.
19. Dans AL, Dans LF. Appraising a tool for guideline appraisal (the AGREE II instrument). *J Clin Epidemiol* 2010; 63:1281-2.
20. Eikermann M, Holzmann N, Siering U, Rütther A. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use – a systematic comparison. *BMC Res Notes* 2014; 7:853.
21. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, McGauran N, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. *BMC Health Serv Res* 2018; 18:143.
22. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156:525-31.
23. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:18-23.
24. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352:i1152.
25. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Eßer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8:e82915.
26. Pan American Health Organization. Dengue: guidelines for patient care in the region of the Americas. 2nd Ed. Washington DC: Pan American Health Organization; 2016.
27. Diretoria Técnica de Gestão, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5^a Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
28. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Chikungunya: manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
29. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *Can Med Assoc J* 2010; 182:E472-8.

30. AGREE Collaboration. AGREE: Advancing the science of practice guidelines. <https://www.agreetrust.org/> (acessado em 08/Fev/2018).
31. Ronsoni RM, Pereira CCA, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ, Ronsoni RDM, et al. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saúde Pública* 2015; 31:1157-62.
32. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care* 2010; 19:e58.
33. Armstrong JJ, Goldfarb AM, Instrum RS, MacDermid JC. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2017; 81:13-21.
34. Agbata EN, Padilla PF, Agbata IN, Armas LH, Solà I, Pottie K, et al. Migrant healthcare guidelines: a systematic quality assessment. *J Immigr Minor Health* 2019; 21:401-3.
35. Sinclair D, Isba R, Kredt T, Zani B, Smith H, Garner P. World Health Organization guideline development: an evaluation. *PLoS One* 2013; 8:e63715.
36. Molino CGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, de Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: a systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One* 2016; 11:e0166367.
37. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União* 2011; 29 abr.
38. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
39. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Proposta de protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para chikungunya: escopo. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; 2017.
40. Wu D, Jiang W, Yu L, Wang Y, Tao Y, Tang H, et al. Quality assessment of clinical practice guidelines for infectious diseases in China. *J Evid Based Med* 2018; 11:95-100.
41. Bhaumik S, Jagadeesh S, Ellatar M, Kohli N, Riedha M, Moi M. Clinical practice guidelines in India: Quality appraisal and the use of evidence in their development. *J Evid Based Med* 2018; 11:26-39.
42. Lytvyn L, Mertz D, Sadeghirad B, Alaklobi F, Selva A, Alonso-Coello P, et al. Prevention of clostridium difficile infection: a systematic survey of clinical practice guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37:901-8.
43. Dickson C, Arnason T, Friedman DS, Metz G, Grimshaw JM. A systematic review and appraisal of the quality of practice guidelines for the management of *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Sex Transm Infect* 2017; 93:487-92.
44. Koh C, Zhao X, Samala N, Sakiani S, Liang TJ, Talwalkar JA. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. *Hepatology* 2013; 58:2142-52.
45. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *Can Med Assoc J* 2010; 182:1045-52.
46. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One* 2017; 12:e0174831.
47. Kliner M, Poole K, Sinclair D, Garner P. Preventing malaria in international travellers: an evaluation of published English-language guidelines. *BMC Public Health* 2014; 14:1129.
48. Graham ID, Calder LA, Hébert PC, Carter AO, Tetroe JM. A comparison of clinical practice guideline appraisal instruments. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16:1024-38.
49. Armstrong MJ, Bloom JA. Patient involvement in guidelines is poor five years after institute of medicine standards: review of guideline methodologies. *Res Involv Engagem* 2017; 3:19.
50. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Lampert U, Eikermann M. Systematic review of current guideline appraisals performed with the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II instrument—a third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. *J Clin Epidemiol* 2018; 95:120-7.
51. Vlayen J, Aertgeerts B, Hannes K, Sermeus W, Ramaekers D. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit. *Int J Qual Health Care* 2005; 17:235-42.
52. Makarski J, Brouwers MC; AGREE Enterprise. The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines. *Implement Sci* 2014; 9:103.
53. Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Florez ID. Development and validity testing of the AGREE-REX, a tool to evaluate the clinical credibility and implementability of clinical practice guideline recommendations. <https://abstracts.cochrane.org/2017-global-evidence-summit/development-and-validity-testing-agree-rex-tool-evaluate-clinical> (acessado em 08/Fev/2018).

Abstract

The study aimed to assess the methodological quality of guidelines by the Brazilian Ministry of Health, Pan American Health Organization (PAHO), and World Health Organization (WHO) on surveillance and clinical management of dengue and chikungunya. This was a descriptive study in which the tool Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Reporting Checklist II (AGREE II) was applied by four evaluators in independent and masked fashion for six guidelines. Each evaluator assigned a score from 1 (disagree completely) to 7 (agree completely) to the 23 items in the AGREE II domains: scope and purpose; stakeholder involvement; rigor in the development; clarity of presentation; applicability; and editorial independence. The dengue guidelines by PAHO (mean = 5.2, SD = 0.8) and WHO (mean = 4.5, SD = 0.5) obtained the highest overall scores and were recommended with modifications by all the evaluators, while the Brazilian Ministry of Health guidelines (mean = 2.7, SD = 0.4) were not recommended by any of them. Meanwhile, the chikungunya guidelines scored low (means from 2.2 to 3.0) for all three agencies. The domains with the greatest conformity were "clarity of presentation" (median 84.7%) and "scope and purpose" (77.1%), while those with the lowest conformity were "editorial independence" (5.2%) and "rigor in development" (9.1%). The study identified gaps in the guidelines' methodological quality, mainly in transparency of the work processes, selection of scientific evidence, and formulation of recommendations, besides lack of clarity in financing and possible conflicts of interest.

Practice Guidelines as Topic; Health Evaluation; Arbovirus Infections

Resumen

El objetivo de la investigación fue evaluar la calidad metodológica de las directrices del Ministerio de Salud (MS) brasileño, de la Organización Panamericana de la Salud (OPAS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre vigilancia y manejo clínico del dengue y chikungunya. Se trata de un estudio descriptivo, en el cual la herramienta Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Reporting Checklist II (AGREE II) fue aplicada por parte de cuatro evaluadores, de forma independiente y oculta, en seis directrices. Cada evaluador atribuyó una puntuación de 1 (en desacuerdo totalmente) a 7 (conuerdo completamente) a los 23 ítems de los dominios del AGREE II: alcance y propósito; implicando las partes interesadas; rigor en el desarrollo; claridad de la presentación; aplicabilidad e independencia editorial. Las directrices del dengue de la OPAS (media = 5,2, DP = 0,8) y OMS (media = 4,5, DP = 0,5) obtuvieron mayores puntuaciones globales, siendo recomendadas con modificaciones por todos los evaluadores, respecto a las del Ministerio de Salud (media = 2,7, DP = 0,4) no se recomendó por parte de uno de ellos. Ya las puntuaciones de las directrices de chikungunya fueron bajas (medias variando de 2,2 a 3,0), independientemente del órgano que las elaboró. Los dominios con mayor conformidad fueron "clareza de la presentación" (media de 84,7%) y "alcance y propósito" (77,1%), mientras que los de menor conformidad fueron "independencia editorial" (5,2%) y "rigor en el desarrollo" (9,1%). El estudio identificó lagunas en la calidad metodológica de las directrices relacionadas, principalmente, respecto a la transparencia en los procesos de búsqueda, selección de las evidencias científicas y formulación de las recomendaciones, además de la falta de claridad respecto a la financiación y posibles conflictos de intereses.

Guías de Práctica Clínica Como Asunto; Evaluación en Salud; Infecciones por Arbovirus

Recebido em 14/Mar/2019
Versão final reapresentada em 02/Nov/2019
Aprovado em 10/Jan/2020

5.2 ARTIGO 2 – DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DE DENGUE E CHIKUNGUNYA EM RORAIMA, EXTREMO NORTE DO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO.

Distribuição espacial e temporal de dengue e chikungunya em Roraima, extremo norte do Brasil: um estudo ecológico.

Distribuição espacial e temporal de dengue e chikungunya em Roraima.

Resumo

Introdução

Roraima é um estado brasileiro estratégico para a vigilância de dengue e chikungunya por suas condições ambientais e por sofrer pressão migratória da Venezuela. Este estudo objetivou analisar a distribuição espacial e temporal de casos de dengue e chikungunya em Roraima, identificando sobreposição de clusters.

Metodologia/Principais achados

Estudo ecológico com base em casos prováveis de dengue e chikungunya notificados de 2013 a 2019. Calcularam-se taxas de incidência anuais brutas e suavizadas, tendo os municípios de Roraima e os bairros da capital Boa Vista como unidades de análise. Descreveu-se a série temporal de casos de cada arbovirose em Roraima e na capital. Para Boa Vista, os casos foram georreferenciados para identificação de clusters, bem como de sobreposição espacial destes. Modelos de Regressão de Poisson Geograficamente Ponderadas (GWPR) avaliaram os efeitos locais de variáveis socioeconômicas nas taxas de incidência nos bairros de Boa Vista. Foram

registrados 5168 casos prováveis de dengue (quatro sorotipos circulantes) e 4078 de chikungunya (2013-2019). A partir de 2017, casos de dengue começaram a se concentrar na capital e em 2019 ocorreu uma epidemia. Em 2017 houve uma epidemia de chikungunya concentrada em Boa Vista. O período de maior incidência dessas arboviroses em Boa Vista ocorreu após a intensificação da migração venezuelana. *Hot spots* de dengue e chikungunya foram identificados na zona oeste da capital e *cool spots* na zona leste, com forte sobreposição espacial. Renda dos domicílios e densidade demográfica explicaram parte da variação na incidência de dengue e renda dos domicílios na incidência de chikungunya, com poder explicativo de mais de 60%, mas sem variação espacial na intensidade dos efeitos.

Conclusões/Significância

Os resultados confirmam a importância de aspectos socioeconômicos na ocorrência de dengue e chikungunya, e aponta regiões de risco simultâneo na capital de Roraima para as quais devem ser direcionadas ações de prevenção de novos surtos.

Palavras-chave: Infecções por Arbovírus. Vigilância Epidemiológica. Análise Espaço-Temporal.

Resumo do Autor

O cenário de circulação simultânea de diferentes arbovírus em Roraima, junto com a situação de fronteira, intensificação da migração nos últimos anos e sobrecarga dos serviços de saúde têm ressaltado a importância de se buscar estratégias mais eficientes de vigilância. Utilizamos dados sobre casos de dengue e chikungunya, coletados nas rotinas dos serviços de saúde, para localizar áreas com elevada ocorrência dessas arboviroses em Roraima. Nossos resultados mostraram que houve aumento no registro de casos a partir de 2017 e que os bairros da capital

que foram mais acometidos durante a epidemia de chikungunya em 2017 também tiveram predominância de casos de dengue durante a epidemia de 2019, indicando áreas de risco para a ocorrência de ambas as arboviroses. Esforços de vigilância podem ser direcionados para essas áreas de maior risco e para regiões circunvizinhas, com o objetivo de otimizar a utilização de recursos de saúde. Além disso, as estratégias de análises utilizadas nesse estudo podem ser adotadas pelas equipes de vigilância para monitorar potenciais mudanças nas tendências epidemiológicas e redirecionamento das ações, quando necessário.

Introdução

Dengue e Chikungunya são arbovírus que compartilham o mesmo vetor e são responsáveis por hiperendemias e/ou epidemias frequentes, especialmente em países com grandes contingentes populacionais e clima tropical. As doenças causadas por esses vírus apresentam sinais e sintomas semelhantes na fase aguda. No entanto, chikungunya está associada a artralgia mais severa que pode deixar sequelas crônicas, prejudicando a qualidade de vida, enquanto complicações graves e fatais são mais frequentes nos casos de dengue^{1,2}.

Dengue é a arbovirose mais comum em humanos, apesar das estratégias de prevenção e controle estabelecidas globalmente há mais de 10 anos^{3,4}. Nas Américas, o vírus Dengue (DENV) continua a ser o mais prevalente entre os transmitidos por artrópodes, com co-circulação de múltiplos sorotipos e ampla distribuição do vetor, já a infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) é uma doença emergente^{5,6}.

No Brasil, as mudanças ambientais e as altas taxas de mobilidade da população ocorridas nas últimas décadas, desencadearam a introdução sequencial de doenças causadas por esses arbovírus, as quais vêm impondo uma carga considerável sobre a população². Em 2019,

o Brasil foi o quarto país da América do Sul com maior número de anos de vida ajustados por incapacidade devido à dengue (18,74 anos por 100 mil habitantes)⁷.

Roraima é o estado mais setentrional do Brasil e onde o DENV (sorotipos 1 e 4) foi isolado pela primeira vez no país em 1981, durante uma epidemia na capital Boa Vista⁸. Análises filogenéticas recentes identificaram que DENV responsáveis por surtos em estados mais densamente povoados, como Rio de Janeiro e Pernambuco, tinham como origem linhagens isoladas em Roraima. Isso sugere que a região funciona como um reservatório do DENV ou como ponto de partida para a propagação de vírus originários de outros países vizinhos, como a Venezuela⁹, com elevada incidência de dengue, deterioração dos serviços públicos de saúde e baixa capacidade de fornecimento de dados epidemiológicos e de resposta a essa e outras arboviroses^{10,11}

Com relação ao CHIKV, o genótipo asiático desse vírus foi identificado em pacientes retornando da Venezuela para Roraima no final de 2014. Já a linhagem africana *Eastern Central and Southern Africa* (ECSA), proveniente do nordeste brasileiro, infectou cerca de 39% da população de Roraima durante um surto que teve início em dezembro de 2016 e atingiu seu pico em julho 2017¹².

Nos últimos anos, a saúde pública em Roraima tem enfrentado diversos problemas decorrentes do aumento populacional sem correspondente incremento da oferta de serviços, além de infraestrutura precária e carência de profissionais para atender à crescente demanda. Paralelamente à introdução de novos arbovírus, a migração venezuelana cresceu significativamente a partir de 2015, principalmente na capital Boa Vista. Em resposta a esse aumento do fluxo de migrantes vindos da Venezuela uma operação humanitária, denominada Operação Acolhida, começou a ser implementada desde 2018¹³, entretanto, ainda sem expansão proporcional dos serviços de saúde.

Nesse contexto, evidencia-se a importância de uma vigilância epidemiológica ativa de dengue e chikungunya na região, para averiguar as direções da expansão dessas arboviroses e destacar regiões afetadas por ambas, sendo uma estratégia eficaz para o direcionamento de esforços de vigilância e mitigação de futuros surtos, particularmente importante em locais onde os recursos de saúde pública são escassos¹⁴⁻¹⁶.

O presente estudo objetivou analisar a distribuição espacial e temporal de casos prováveis de dengue e de chikungunya registrados no estado de Roraima, Brasil, no período de 2013 a 2019, assim como a presença de clusters e de áreas de sobreposições de casos na capital Boa Vista. Os objetivos foram alcançados, uma vez que identificamos os municípios mais acometidos por essas arboviroses, no período estudado, assim como os anos epidêmicos. Para a capital Boa Vista, apontamos bairros com elevado registro de casos, especialmente nas últimas epidemias de chikungunya (2017) e de dengue (2019), além de áreas de sobreposição de casos de ambas as arboviroses e de fatores socioeconômicos associados às diferentes incidências nos bairros.

Métodos

Tipo de estudo e cenário

Trata-se de um estudo ecológico, inferencial, com dados de notificações de casos prováveis de dengue e chikungunya em residentes no estado de Roraima, Brasil, registrados de janeiro de 2013 a dezembro de 2019.

Roraima, com estimativa de 605.761 habitantes em 2019, possui uma área de 223.644 km² (áreas indígenas abrangendo quase metade do território) e abriga cerca de 3% da Amazônia. O estado faz fronteira com a Venezuela e a Guiana, e a capital brasileira mais próxima é

Manaus, no Amazonas, situada a quase 800 km. A rodovia BR-174 é a principal via terrestre, atravessa todo o território e liga Manaus a Santa Elena de Uairén, na Venezuela (Fig. 1). O clima de Roraima é basicamente equatorial e tropical-úmido, com média anual de 28°C e 2300 mm de precipitação. Já a vegetação é formada por um complexo mosaico vegetacional, com formações florestais, principalmente na região sudoeste, e sistema campestre (lavrado) em parte do nordeste (semelhante ao sudeste da Venezuela e centro-oeste da Guiana) e sul do estado. Planícies fluviais bem desenvolvidas e formações de sistemas lacustres com ambientes periodicamente alagáveis também são encontrados na região nordeste e centro-sul, principalmente em torno do Rio Branco (Fig 1). Já na região de fronteira com a Venezuela, encontra-se um sistema montanhoso com compartimento com cotas acima de 800m e um clima que varia de 10 °C a 27 °C¹⁷⁻¹⁹.

Pacaraima, município que faz fronteira com a Venezuela, se tornou um ponto nodal nas viagens dos migrantes, através do qual eles podem ter acesso via BR-174 a Boa Vista, capital de Roraima, localizada a cerca de 200 km. Mais de 200 mil venezuelanos entraram no Brasil por essa via nos últimos seis anos e, até outubro de 2019, foram registradas mais de 96 mil solicitações de refúgio em Roraima, dos quais cerca de 70 mil foram de residentes em Boa Vista (17% da população total da capital), município brasileiro que mais recebeu migrantes vindos da Venezuela e que atualmente conta com 12 abrigos, fora as ocupações espontâneas e residências alugadas^{13,20-22}.

Nos últimos 10 anos a população de Boa Vista cresceu 47,6% (419.652 habitantes), concentrando cerca de 66% da população do estado^{17,23}. A capital fica na região do lavrado roraimense, uma extensa superfície de aplainamento com cotas entre 50-200 m, com precipitação média anual de 1643 mm e áreas com sistemas de acumulação, como planícies fluviais e lacustres (perenes e temporários) que se interconectam em períodos chuvosos¹⁸. O processo de produção socioespacial da capital é reflexo de manifestações históricas de

interesses políticos que levaram a um descompasso entre o acelerado crescimento populacional e disponibilidade de serviços urbanos, resultando em ocupações irregulares em áreas impróprias e formação de bairros sem condições sociais, com falta de saneamento básico, ruas sem pavimentação e água encanada insuficiente, sobretudo nas zonas oeste e sul da cidade (Fig 1)²⁴.

Fonte de dados e variáveis

Os casos prováveis de dengue e de chikungunya foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) na Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde de Roraima em julho de 2020. O SINAN é um sistema brasileiro alimentado por dados coletados em formulários padronizados nacionalmente e aplicados nas rotinas dos serviços de saúde. A qualidade desses dados é considerada adequada para avaliações sistemáticas^{25,26}. Para dengue, são notificados os casos que apresentem febre de início agudo associada a duas ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômitos; exantema; mialgias, artralgia; cefaleia, dor retro-orbital; petéquias; prova do laço positiva; leucopenia²⁷. Já para chikungunya, registram-se os casos com síndrome febril de início súbito e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicada por outras condições de saúde²⁸.

Foram incluídos no estudo casos suspeitos de dengue e de chikungunya entre residentes de Roraima, notificados de janeiro de 2013 a dezembro de 2019, que não haviam sido descartados até o período da coleta dos dados, sendo assim definidos como “casos prováveis” (inclui casos confirmados por critério laboratorial ou por critério clínico-epidemiológico, e os casos em investigação).

Inicialmente, foi feita uma análise de consistência dos bancos do SINAN para retirada de duplicidades e aplicação dos critérios de elegibilidade, por meio de algoritmo criado no software estatístico “R”, versão 4.0.1.²⁹. Além das notificações duplicadas, foram excluídas as

que não tinham informações sobre a conclusão do caso e aquelas cujos endereços dos pacientes impossibilitavam o georreferenciamento do caso.

Os endereços dos casos foram geocodificados por meio da API (*Application Programming Interface*) do Google Maps, acessada por meio do pacote *ggmap* no software R³⁰. Dois membros da equipe de pesquisa conferiram as coordenadas obtidas e as inconsistências foram verificadas e corrigidas com auxílio do “Open Street Map”³¹.

Os mapas com a malha estadual/municipal (*shapefiles*) e os seguintes indicadores socioeconômicos de Boa Vista foram obtidos do último censo demográfico brasileiro de 2010: proporção de domicílios com abastecimento de água da rede geral; proporção de domicílios com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro; proporção de domicílios com 5 ou mais moradores; proporção de domicílios com pessoas responsáveis alfabetizadas; renda mensal média dos domicílios particulares (em dólar); e densidade populacional (habitantes por km²)²³. As unidades de análise no censo foram os setores censitários e agregamos por bairro para esse estudo.

Para o cálculo das taxas anuais de incidência de dengue e de chikungunya, por 100.000 habitantes, utilizamos as populações residentes nos municípios estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os anos de 2013 a 2019, a qual considera o efeito líquido da migração internacional e reemigração desde 2015¹⁷. Para estimar a população por bairro de Boa Vista, aplicamos as proporções da população por bairros do censo demográfico brasileiro de 2010 às estimativas populacionais de Boa Vista para cada ano do estudo. Foram excluídos três bairros (Dr Ayrton Rocha, Marechal Rondon e Said Salomão) por ausência ou reduzido número de residentes (menos de 70 indivíduos) em 2010, o que gerava uma instabilidade (outliers) nos valores das taxas de incidência.

Análises estatísticas

Inicialmente, para avaliar tendência e sazonalidade de cada arbovirose, foram elaboradas séries temporais de casos prováveis de dengue e chikungunya por semana epidemiológica (2013 a 2019), utilizando o método de suavização local (*lowess*), e parâmetro de suavização (*span*) de 0,1. Foram descritos os sorotipos de dengue circulantes e a proporção de casos com confirmação laboratorial por exames moleculares ou sorológicos para o estado, para a capital e demais municípios.

Para o cálculo das taxas de incidência, as unidades de análise foram os municípios de Roraima e os bairros de Boa Vista. Para dengue, as análises foram estratificadas por período epidêmico-endêmico: triênio epidêmico (2013 a 2015), triênio endêmico (2016 a 2018) e ano epidêmico após circulação do vírus chikungunya (2019). Para obter as incidências nos triênios, calculamos a média das taxas no período para cada unidade de análise.

Além das taxas de incidências brutas de dengue (para os três períodos supracitados) e de chikungunya (para o ano de 2017), foi utilizado um estimador bayesiano empírico local como método de suavização espacial das incidências, a fim de minimizar problemas associados a alta sensibilidade da taxa de incidência em populações pequenas. Foi utilizada a matriz de vizinhança de contiguidade de primeira ordem (rainha). Elaboramos mapas temáticos para avaliação da distribuição espaço-temporal das taxas de incidência suavizadas de dengue e chikungunya no estado e na capital, estratificados por arbovirose.

Para Boa Vista, geramos análises pontuais dos casos prováveis para os últimos anos epidêmicos de cada arbovirose (2017 para chikungunya e 2019 para dengue) por meio de mapas de densidade de casos (Kernel) com largura da banda igual a 10. A avaliação da existência de clusters de dengue e de chikungunya nos bairros também foi feita para os últimos anos epidêmicos. Utilizamos as seguintes medidas de autocorrelação espacial, considerando a matriz de vizinhança rainha: Índice de Moran global, para investigar a existência de estrutura de

dependência espacial; Índice de Moran local (LISA) e *Getis-Ord* (G_i^*), para identificação de agrupamentos espaciais locais. As duas estatísticas locais escolhidas avaliam aspectos diferentes do padrão espacial (Moran local usa a soma de produtos e G_i^* a covariância). O uso de ambas propicia uma avaliação mais completa^{32,33}. As significâncias foram avaliadas comparando os valores observados com a hipótese nula de distribuição aleatória de casos. Clusters de bairros com z-scores estatisticamente significativos ao nível de 5% (menores que -1,96 ou maiores que 1,96), para cada arbovirose, foram classificados segundo as estatísticas locais utilizadas e plotados em mapas temáticos.

Para avaliar a sobreposição espacial dos clusters de dengue e de chikungunya identificados, utilizamos o Kendall W teste para analisar o grau de correspondência entre as incidências padronizadas (z-scores) dos bairros que foram significativas a partir da G_i^* . Além disso, abordamos visualmente (em mapas temáticos) a sobreposição de *hot spots* (padrão alto-alto) ou *cool spots* (padrão baixo-baixo) recorrentes nas epidemias de chikungunya e de dengue. A identificação dos abrigos de imigrantes venezuelanos e de ocupações espontâneas no mapa (segundo dados fornecidos pela Operação Acolhida e georreferenciados no “Open Street Map”³¹) serviu como proxy de ocupação recente em Boa Vista.

Para explicar as variações nas taxas de incidência de dengue e de chikungunya nos bairros de Boa Vista pelas variáveis socioeconômicas, utilizamos modelos de Regressão de Poisson Geograficamente Ponderada (GWPR), simples e múltiplos, com estimação por quasi-verossimilhança. Utilizamos como *offset* a população nos bairros e o *kernel* fixo como componente estrutural. Foram incluídas nos modelos múltiplos as variáveis socioeconômicas com p valor inferior a 0,20 nos modelos simples e o método *backward* manual foi utilizado para a seleção das variáveis que permaneceram no modelo múltiplo. No modelo final, permaneceram as variáveis com p-valor menor que 0,05 no teste T e, para controle de confusão, mantivemos as variáveis significativas nos modelos simples e a variável “proporção de domicílios com

abastecimento de água da rede geral”, tendo em vista a relevância teórica. A qualidade de ajuste dos modelos foi avaliada por meio do coeficiente de determinação ajustado (R^2) dos modelos globais e das deviances explicativas nos locais. A medida de efeito interpretada foi o Risco Relativo (RR), obtida pelo exponencial dos coeficientes dos modelos, e fornecemos o Intervalo de Confiança (IC). Além disso, avaliamos se os resíduos apresentavam uma estrutura de aglomeração (cluster) ou (dispersão), segundo o Moran local, uma vez que esses achados significam que o modelo ainda não contém todas as principais variáveis explicativas.

Os dados foram analisados no software estatístico “R”, versão 4.0.1.²⁹, utilizando-se os seguintes pacotes: *ggmap*³⁰, *maptools*³⁴, *lctools*³⁵ e *ggspatial*³⁶. Utilizamos o checklist do REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data³⁷ para estruturação desse manuscrito.

Aspectos éticos

A pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (CAAE 17050719.4.0000.5240).

Resultados

Distribuição espacial e temporal de casos de dengue e chikungunya em Roraima

De um total de 19886 casos suspeitos de dengue registrados de 2013 a 2019, 5471 foram considerados casos prováveis dos quais 5168 estavam dentro dos critérios de elegibilidade para

o estudo. Já para chikungunya, 8749 casos suspeitos foram registrados de 2014 a 2019, sendo 4147 considerados casos prováveis e 4078 elegíveis para as análises.

Até 2016, anualmente, uma média de 68,0% dos casos prováveis de dengue de Roraima eram de residentes fora da capital, mas a partir de 2017 os casos se concentraram em Boa Vista (média de 66,0% dos casos anuais) (Tab. A in S1 Text). Na epidemia de 2019, o número de casos de dengue foi 58,5% maior que o registrado nas epidemias anteriores em Roraima (2013-2015 a média foi 1003 casos) e mais que triplicou em Boa Vista (2013-2015 a média foi 311 casos), município com maior crescimento (Fig. 2A).

Os primeiros casos de chikungunya foram registrados em 2014, mas apenas em 2017 houve uma circulação expressiva desse vírus, totalizando 3905 (95,8%) casos prováveis registrados. Nesse ano, apenas 266 casos prováveis de dengue foram registrados, demonstrando que não ocorreu sobreposição temporal de epidemias dessas arboviroses (Fig 2B e Tab. A in S1 Text). Além disso, não foi possível identificar um padrão sazonal bem definido para as duas arboviroses avaliadas (Fig 2A e B).

No período do estudo foi identificada a circulação de todos os sorotipos de DENV em Roraima, mas os sorotipos 3 e 4 só foram registrados na capital. A proporção de casos de dengue e chikungunya confirmados laboratorialmente (exames sorológicos ou moleculares) variou anualmente de 26,2% a 64,4% (média de 48,4% e desvio padrão de 15,9%) em Roraima, com percentuais acima de 70% observados em 2013, 2015, 2016 e 2018 na capital (Tab. A in S1 Text).

As taxas de incidência suavizadas de dengue variaram de 4,3 a 2040,3 casos por 100.000 habitantes, sendo as maiores encontradas em Iracema, Caracará e Rorainópolis no triênio epidêmico 2013-2015, e em Caracará e Caroebe em 2019. Quanto a chikungunya, as taxas de incidência variaram de 2,3 a 1110,8 casos/100 mil habitantes, o maior valor foi registrado em Boa Vista (Fig 3).

Distribuição espacial e temporal de casos de dengue e chikungunya em Boa Vista

Em Boa Vista, as taxas de incidência suavizadas de dengue nos bairros variaram de 0,6 a 774,4 casos/100 mil habitantes. No triênio epidêmico 2013-2015 as maiores incidências foram encontradas em bairros da zona oeste e da zona norte. Durante a epidemia de 2019, os bairros de maior risco para dengue se situavam, predominantemente, na zona oeste. Por vez, as taxas de incidência suavizadas de chikungunya em 2017 foram elevadas em todos os bairros de Boa Vista, variando de 279,4 a 2701,6 casos/100 mil habitantes (Fig 4).

Ao avaliarmos a densidade de casos prováveis de chikungunya durante a epidemia de 2017 e de dengue durante a epidemia de 2019, notamos que as áreas quentes se encontram, predominantemente, na zona oeste de Boa Vista em ambos os anos epidêmicos. Quatro abrigos da Operação Acolhida e três ocupações espontâneas estão contidos nas áreas com maior concentração de casos (Fig 5).

Sobreposição espacial de clusters de dengue e chikungunya em Boa Vista

Detectamos heterogeneidade espacial da distribuição das taxas de incidência suavizadas de dengue em 2019 (I de Moran Global de 0,396 e p-valor de 0,001) e de chikungunya em 2017 (I de Moran Global de 0,378 e p-valor de 0,001). As duas estatísticas locais identificaram padrões espaciais locais distintos quanto as áreas de abrangência (Moran local identificou mais clusters), mas semelhantes no que diz respeito as zonas e aos padrões de aglomeração (alto-alto) e dispersão (baixo-baixo). Clusters significativos de bairros com padrões alto-alto de incidência de dengue e de chikungunya (*hot spots*) foram localizados predominantemente na zona oeste de Boa Vista, independente da estatística utilizada. Já os

clusters significativos de bairros com padrões baixo-baixo de incidência de dengue e de chikungunya (*cool spots*) foram encontrados na zona leste, na zona norte e no central (Fig 6A).

Identificamos uma concordância significativa (p-valor < 0,001) de 75,7% entre as taxas de incidências padronizadas de dengue e de chikungunya por bairro. Na análise visual, podemos observar que dois bairros na zona oeste apresentaram sobreposição espacial de *hot spots* de dengue e de chikungunya, comuns às duas estatísticas locais utilizadas. Além desses, identificamos sobreposição de *hot spots* em outros três bairros localizados na zona oeste, mas essa sobreposição não foi comum às estatísticas locais adotadas. Apenas um abrigo da Operação acolhida se encontra localizado em área de sobreposição de *hot spots* (Fig 6B).

Modelagem de dengue e chikungunya em Boa Vista

As variáveis socioeconômicas escolhidas como possíveis variáveis explicativas das variações nas taxas de incidência de chikungunya em 2017 e de dengue em 2019, visualmente, apresentam distribuição heterogênea segundo bairros de Boa Vista. Observamos que melhores condições socioeconômicas são encontradas em bairros da zona leste e as piores em bairros da zona oeste e sul (Fig 7).

No GWPR simples para dengue, obtivemos os seguintes resultados: proporção de domicílios com abastecimento de água da rede geral (p-valor 0,481); proporção de domicílios com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro (p = 0,283); proporção de domicílios com 5 ou mais moradores (p <0,001); proporção de domicílios com pessoas responsáveis alfabetizadas (p <0,001); renda mensal média dos domicílios particulares (p <0,001); e densidade populacional (p = 0,032).

No modelo múltiplo apenas a variável “renda mensal média dos domicílios particulares” e “densidade populacional” permaneceram significativas, com RR de 0,9998 (IC

0,9997 a 0,9999) e 0,9999 (IC 0,9999 a 0,9999), respectivamente, no modelo global, o qual incluiu também as possíveis variáveis de confusão. Para cada aumento de \$ 100 na renda mensal média do domicílio houve uma redução de 2% na taxa de incidência dengue e a cada aumento de 100 habitantes por km² houve uma redução de 1% na taxa de incidência dengue. O modelo múltiplo final, com as variáveis significativas e as de controle de confusão, conseguiu explicar 69,2% da variabilidade global das taxas de incidência de dengue nos bairros, mas não identificou variações espaciais locais nos efeitos das variáveis explicativas, com valores semelhantes dos RR nos bairros (Tab. B in S1 Text).

Já no GWPR para chikungunya, obtivemos os seguintes resultados no modelo simples: proporção de domicílios com abastecimento de água da rede geral ($p= 0,580$); proporção de domicílios com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro ($p= 0,751$); proporção de domicílios com 5 ou mais moradores ($p= 0,001$); proporção de domicílios com pessoas responsáveis alfabetizadas ($p= 0,001$); rendimento mensal média dos domicílios particulares ($p < 0,001$); e densidade populacional ($p = 0,450$).

No modelo múltiplo apenas a variável “renda mensal média dos domicílios particulares” permaneceu significativa, com RR de 0,9998 (IC 0,9997 a 0,9999) no modelo global, o qual incluiu também as possíveis variáveis de confusão. A cada aumento de \$ 100 na renda mensal média do domicílio houve uma redução de 2% na taxa de incidência de chikungunya. O modelo múltiplo final, com a variável significativa e as de ajuste de confusão, conseguiu explicar 60,6% da variação global nas taxas de incidência de chikungunya, mas não houve variação espacial na intensidade do efeito, com RR similares em todos os bairros (Tab. B in S1 Text).

Ao analisarmos os resíduos dos modelos observamos que ambos apresentam estruturas de aglomeração e de dispersão, demonstrando que variações nas taxas de incidência

de dengue e de chikungunya em alguns bairros de Boa Vista podem ser mais bem explicadas por outras variáveis que não foram incluídas nos modelos (Fig. A in S1 Text).

Discussão

Nossos achados demonstraram uma tendência de aumento no número de casos de dengue, particularmente alta em 2019, após a epidemia de chikungunya em 2017, coincidindo com o período de intensificação da migração de venezuelanos para Boa Vista. Houve forte sobreposição de áreas de risco para ambas as arboviroses na capital, com maior concentração de casos na zona oeste, e associação entre variáveis socioeconômicas e as taxas de incidência destas arboviroses.

Esse é o primeiro estudo que aborda análise espacial e temporal de casos de dengue em Roraima frente ao contexto de intensificação da migração venezuelana e que avalia a sobreposição de casos de dengue e chikungunya na região. Análises anteriores confirmaram duas introduções do genótipo II do sorotipo 4 do DENV da Venezuela para Roraima desde 2010^{6,38}. No entanto, o contexto de instabilidade social, econômica e política na Venezuela, com conseqüente migração em massa de sua população, deu origem a novas preocupações com o transbordamento de doenças infecciosas para países vizinhos³⁹⁻⁴¹ e com a escalada de disseminação de arbovírus na região. Há décadas os quatro sorotipos de DENV circulam na Venezuela e atualmente o país está testemunhando um aumento na incidência, frequência e magnitude das epidemias em um contexto de transmissão endêmica perene. Associado a isso, as possibilidades precárias de cuidados à saúde e o alto nível de deslocamento populacional, podem estar involuntariamente causando um derramamento dessas doenças para os países vizinhos, um processo que ainda não foi quantificado⁴². No Equador, resultados indicaram que os sorotipos 1 e 2 introduzidos no país foram fortemente correlacionados aos genomas que

circulam na Venezuela, sugerindo que esse caminho de disseminação viral já pode estar bem estabelecido⁴³. Outros autores têm relatado a situação de sindemia presente na Venezuela nos últimos anos, com atividades de controle de vetores e atividades de vigilância de arboviroses diminuindo significativamente no país, além de escassez generalizada de suprimentos médicos e reagentes para diagnóstico, o que representa uma ameaça à saúde pública não só nacional, mas de países vizinhos⁴⁴⁻⁴⁶.

No entanto, os dados desse estudo não nos permitem associar a elevação nas taxas de incidência de arboviroses em Roraima/Boa Vista aos fatores migratórios. Além disso, essa tendência crescente nos registros de casos de arboviroses também foi observado em outros estados brasileiros, como na Paraíba⁴⁷, Ceará⁴⁸ e em São Paulo⁴⁹, assim como em outros países da América Latina e Caribe^{6,50-52}. A carga de arboviroses vem aumentando em diferentes regiões do mundo. Isso reforça a necessidade da implementação de uma vigilância ativa de rotina para entender o correto quadro epidemiológico de uma região⁵³.

A falta de sobreposição temporal das epidemias de dengue e chikungunya neste estudo pode estar relacionada à competição desses arbovírus pelo mesmo vetor. Um estudo na Índia, em 2015 e 2016, ressaltou que a consequência mais frequentemente observada na coinfeção do vetor é a eliminação de um dos vírus. Assim, a redução na incidência de chikungunya foi atribuída à interferência viral, na qual o DENV eventualmente eliminou o CHIKV coinfectante⁵³. Em Roraima, apesar dos primeiros casos relatados em 2014, o CHIKV só desencadeou uma epidemia em 2017, após haver uma queda nos casos de zika que coincidiu com o período de introdução da linhagem africana do CHIKV vindo do nordeste do Brasil¹². No estudo de Maljkovic Berry e colaboradores⁴² também não houve uma conexão direta do CHIKV entre Equador, Colômbia e Venezuela em 2015, sugerindo que este arbovírus não estava seguindo os caminhos da disseminação do DENV.

Apesar da literatura demonstrar maior concentração de casos de arboviroses no verão e/ou períodos chuvosos^{54,55}, não identificamos nenhum padrão de sazonalidade para dengue e chikungunya em Roraima. Esse achado foi consistente com estudos prévios que apontaram o clima equatorial, com condições de transmissão da dengue ao longo do ano, como uma possível explicação^{54,56}. Boa Vista foi a única capital brasileira que não apresentou correlações significativas entre os eventos climáticos El Niño e La Niña e a incidência de dengue⁵⁶. Evidencia-se, assim, a necessidade de equipes de vigilância atuantes e a importância de análises com potencial de identificar áreas prioritárias para o direcionamento de ações de controle durante todo o ano.

Além da capital, os municípios situados nas regiões de planícies fluviais do médio e baixo Rio Branco foram os mais afetados, com destaque para Caracaraí e Rorainópolis, que apresentaram altas taxas de incidência de dengue no triênio epidêmico 2013-2015; o primeiro também se destacou em 2019 e o último, na epidemia de chikungunya em 2017. Rorainópolis foi o município da BR-174 que apresentou maior área de desflorestamento (695km²) desde a criação da rodovia até 2008, concentrando pequenas propriedades agropecuárias, além de ser o polo madeireiro da região sul do estado e de possuir terras sem condições de uso devido ao alagamento do terreno^{57,58}. Um estudo recente mostrou uma elevação na incidência de dengue e do desmatamento no Amazonas, de 2007 a 2017, porém sem associação entre os dois fenômenos⁵⁹. A ligação dos municípios ao sul de Roraima com a capital e outros municípios do Amazonas, via BR-174, pode sugerir outra via de introdução do DENV e o CHIKV, entre outros arbovírus (febre amarela, Mayaro e Oropouche), capazes de causar infecções humanas⁶⁰.

Reforça-se, assim, que Roraima é um estado que merece atenção especial pela potencialidade de introdução e propagação de patógenos para o país, por ser uma área de fronteira internacional que concentra populações vulneráveis (indígenas e migrantes), com descendência de diferentes regiões geográficas do Brasil e do exterior, e movimentos

populacionais constantes^{61,62}. Além disso, essas questões relacionadas à extração madeira e de minérios na região, com garimpos ilegais e desmatamento descontrolado⁶³, podem promover o encontro do homem com novos vírus oriundos de animais silvestres, capazes de suscitar novas epidemias.

Com relação à capital, identificamos clusters para ambas as arboviroses na zona oeste da Boa Vista, com forte sobreposição espacial. Essa região também concentrou a maioria dos casos de malária analisados em uma pesquisa recente⁶⁴, provavelmente devido à crescente urbanização e conseqüente multiplicação de bairros periféricos em áreas de ocupação irregular, áreas de proteção ou de risco ambiental, inundáveis e próximas a lagos e igarapés. Nessa região estão localizados conjuntos habitacionais para população de baixa renda^{65,66}.

Identificamos residências coletivas (abrigos/ocupações espontâneas) para imigrantes venezuelanos em áreas com alta densidade de caso de dengue e chikungunya nas últimas epidemias. Ressalta-se, ainda, que famílias de imigrantes que conseguem ter acesso a moradias em domicílios particulares costumam residir na zona oeste da cidade, uma vez que os valores de aluguel são mais acessíveis. Ainda não existem estudos sobre a situação dos migrantes vivendo em domicílios particulares, mas cerca de 20% dos que vivem em ocupações espontâneas apresentaram critérios de necessidades específicas de proteção, sendo pessoas com condição médica crítica ou crônica, mulheres grávidas/lactantes ou idosos em situação de vulnerabilidade exacerbada. A necessidade de assistência médica é prioritária. Além disso, 56% relataram não ter acesso a água, sendo esse déficit suprido temporariamente a partir da instalação de tanques de água nas ocupações⁶⁷. Essas situações de vulnerabilidade podem elevar o risco de evolução com gravidade, caso ocorra a infecção por arbovírus, e evidenciam ambientes propícios para possíveis criadouros de *Aedes*. O acesso aos cuidados de saúde para essas populações vulneráveis é de extrema importância⁴³.

Sobre a sobreposição espacial, mas não temporal, de dengue e chikungunya em Boa Vista, resultado semelhante foi encontrado em estudo realizado em 76 nações no Oceano Índico (1959 a 2009)⁶⁸, e a sobreposição espaço-temporal destas duas arboviroses foi observada no México⁶⁹. Já na Colômbia se observou padrões espaciais e temporais únicos para Dengue e Chikungunya (2015-2016)¹⁴. Em estudo realizado no Sudeste do Brasil, em Minas Geral, houve registro de sobreposição temporal das duas arboviroses entre 2015 e 2016, mas a sobreposição espacial não foi avaliada⁷⁰. Outro estudo no Sudeste, Rio de Janeiro, não identificou predominância de sobreposição temporal e espacial de clusters de dengue e chikungunya, provavelmente devido a uma competição entre os vírus por recursos do hospedeiro, esgotamento da população suscetível, diferentes tempos de introdução e intensificação de atividades de controle vetorial⁷¹.

A identificação de áreas de sobreposição fornece uma boa previsão de locais de risco para novos surtos. Medidas de controle direcionadas a essas áreas são mais eficientes na redução da transmissão do que intervenções aleatórias¹⁶. O alcance espacial de 1,5 km da residência para mosquitos infectados e 2,5 km para transmissão do vírus entre mosquitos e humanos sugerem que a transmissão pode ocorrer mais na vizinhança do que no domicílio em si. Portanto, o raio das ações de controle vetorial deve ser estendido e as ações aplicadas o mais precocemente possível, uma vez que casos de infecções em humanos foram fortemente associadas à maior incidência de DENV em *Aedes* 30-70 dias antes⁷².

Segundo nossos achados, os bairros de Boa Vista com domicílios com menores rendas mensais foram propensos a apresentar maiores taxas de incidência de dengue e chikungunya. Além disso, a densidade demográfica foi inversamente relacionada à taxa de incidência de dengue. A relação direta entre condições socioeconômicas desfavoráveis e maior risco de dengue foi encontrada em alguns estudos, associada aos aglomerados urbanos subnormais, déficit de saneamento básico e precária educação em saúde^{70,73}. Estudos recentes têm sinalizado

riscos também em áreas com melhores condições socioeconômicas, provavelmente devido ao espalhamento e tendência crescente no número de casos ao longo dos anos⁴⁹. A falta de acesso à rede de abastecimento de água e esgoto, e a renda familiar podem não ser suficientes para explicar o risco de doenças por arbovírus, uma vez que as questões que envolvem a transmissão são complexas, incluindo características de habitação, organização e uso do espaço urbano⁷⁴. A relação inversa entre densidade populacional e incidência de dengue pode estar relacionada à transmissão local dependente da densidade de hospedeiros, quando as interações ecológicas entre cepas de vírus em áreas populosas podem levar a saturação da diversidade viral, ocasionada por competição entre vírus, seja por disputa por hospedeiros, mediada por imunidade de infecções anteriores, entre outros mecanismos⁷⁵. Em Recife, no nordeste brasileiro, houve relação direta entre densidade populacional e alto risco de ocorrência de zika e chikungunya em 96% das unidades espaciais avaliadas, à exceção de uma com baixa densidade populacional e que apresentou taxas mais altas do que as áreas vizinhas⁷⁶. Entender a ocorrência dessas arboviroses a partir da observação das desigualdades sociais expõe a importância do espaço geográfico e da dinâmica social na definição de lugares com capacidade de manutenção de alto limiar de morbimortalidade. Esses aspectos devem ser levados em conta ao se planejar estratégias de controle para que as ações gerem impactos positivos, como a diminuição da severidade da doença^{47,77}.

Apesar da heterogeneidade espacial nas taxas de incidência das arboviroses em Boa Vista, os modelos não mostraram variações locais dos efeitos das variáveis socioeconômicas analisadas. Provavelmente, outros fatores locais não incluídos nos modelos poderiam explicar melhor essas variações locais. A expansão da malha urbana de Boa Vista, sem adequado planejamento, levou à criação de novos bairros em áreas de risco ambiental (alagamentos e próximas a nascentes de igarapés) e com baixa infraestrutura física e social²⁴. Esses fatores ligados à urbanização e fatores ambientais, como a presença de lagos e taxas de precipitação

nos bairros, são outras prováveis variáveis explicativas que não foram incluídas nos modelos. Sugerimos a realização de pesquisas futuras que incluam essa abordagem.

Com base nas evidências disponíveis e considerando a ausência de vacinas eficazes até o momento, os esforços de saúde pública para o controle da morbimortalidade por arboviroses depende de políticas públicas bem direcionadas e enfrentam uma perspectiva desafiadora: identificar populações vulneráveis ou prováveis pontos de transmissão como uma abordagem para mitigar proativamente a propagação desses arbovírus^{25,69}. Reforça-se, assim, a importância do georreferenciamento de casos e das análises espaciais como instrumentos a serem utilizados pelos setores de vigilância epidemiológica e de controle do vetor na monitorização de casos, e como ferramenta de apoio aos gestores de saúde para melhorar a avaliação de riscos e o planejamento de ações de controle em áreas estratégicas de maior vulnerabilidade não só de dengue, mas de outras arboviroses, como zika e chikungunya^{47,49}

Ações de vigilância que propiciem a otimização do uso dos recursos voltados ao controle simultâneo dessas arboviroses se tornam ainda mais relevantes em países que vêm sofrendo por crises no sistema de saúde. No Brasil, desde 2015 as despesas com saúde pública per capita têm diminuído em termos reais. O sistema público de saúde brasileiro, apesar da cobertura universal prevista em constituição, vem passando por crises econômicas e políticas, além da existência de grandes disparidades regionais no acesso aos serviços, com regiões mais pobres e com presença de grupos socioeconômicos mais desfavorecidos⁷⁸.

Como limitações, reconhecemos que “detecção de casos” e “incidência de casos” são parâmetros diferentes, uma vez que existem casos que permanecem invisíveis aos sistemas de saúde. No entanto, dados de vigilância passiva geocodificados de longo prazo, como os utilizados nessa pesquisa, têm se mostrado relevantes para melhor prestação de intervenções de controle e vigilância em ambientes urbanos⁶⁹. Outra limitação diz respeito à inclusão de casos sem confirmação laboratorial para dengue e chikungunya, doenças com apresentações clínicas

semelhantes. Nos últimos anos epidêmicos analisados, a proporção de confirmação laboratorial em Boa Vista foi de 41,7% para chikungunya (2017) e 30,7% para dengue (2019), sem investigação dos sorotipos circulantes em 2016 e 2017. Estes achados foram semelhantes aos de outro estudo sobre a epidemia de dengue em 2007 e 2008 na cidade do Rio de Janeiro²⁵. A sobrecarga de serviços de saúde e, conseqüentemente, de diagnóstico, pode justificar a impossibilidade de ampla investigação laboratorial. Assim, a inclusão de casos prováveis objetiva minimizar o ônus da subnotificação ao sistema de vigilância. Um estudo no Brasil (2016) mostrou que a incidência de dengue identificada por vigilância ativa foi 19,4 vezes maior do que a obtida pela notificação passiva, mas esse valor reduziu para 3,6 vezes quando se considerou a confirmação por critério clínico-epidemiológico⁷⁹. Por outro lado, para a maioria dos anos estudados nesta pesquisa, a proporção de confirmação laboratorial foi acima de 70% na capital, reflexo da concentração de serviços de diagnóstico em Boa Vista, o que representa uma vantagem, considerando a possibilidade de coinfeção entre as arboviroses investigadas e com malária, endêmica em Roraima⁸⁰. A vigilância laboratorial sistemática dos sorotipos de DENV circulantes também é relevante para a detecção de um novo sorotipo, geralmente associado à maior gravidade quando acomete áreas endêmicas^{1,6}. A indisponibilidade de dados socioeconômicos atuais para a modelagem das taxas de incidência, representou outra limitação do estudo. No entanto, embora tenha se utilizado essencialmente dados de 2010, observa-se que a explicação nas variações das taxas de incidência foi superior a 60%.

A força deste estudo reside na análise de uma amostra de base populacional em um estado brasileiro com forte pressão migratória de países vizinhos e de outros estados brasileiros, em busca de emprego e melhores condições de vida. Entretanto, o conseqüente crescimento urbano acelerado na região resultou na urbanização desordenada, concentrada na capital do estado. Ao que sabemos, este é o primeiro estudo de análise espacial e temporal de dengue e chikungunya em Roraima, e que avaliou a sobreposição destas duas arboviroses. A escolha de

bairros, como unidades de análise para Boa Vista, permitiu uma identificação espacial precisa do território onde se concentram as maiores incidências. Dados em grandes escalas permitem obter informações contextuais com maior homogeneidade interna e adequadas para orientar os esforços de controle^{3,81}. Assim, os resultados dessa pesquisa podem ser úteis para os gestores de saúde, tendo em vista que identificou áreas de risco simultâneo para essas arboviroses em epidemias recentes, para as quais os esforços devem ser direcionados de forma prioritária, objetivando otimizar o uso de recursos direcionados à saúde em uma região de grande vulnerabilidade social.

Ressalta-se, por fim, a importância do monitoramento de potenciais mudanças nas tendências epidemiológicas, como a introdução de um novo sorotipo na população, mudanças na abundância de vetores ou nas condições socioambientais. Tais alterações podem requerer um redirecionamento das ações para que a precisão e eficácia não sejam prejudicadas^{3,16,69}. Por isso, mais estudos são necessários para definir se as áreas com predominância de casos serão mantidas ao longo do tempo. Roraima situa-se em uma área estratégica para a vigilância de arboviroses emergentes e reemergentes, e pode funcionar como sentinela para a implantação e monitoramento de estratégias inovadoras de vigilância que incluam essa abordagem espacial e temporal.

Agradecimentos

Agradecemos à Adlinele Cunha da Silva, servidora da Secretaria Estadual de Saúde de Roraima, e à Bruna Hellen Vaz Pires, Enfermeira egressa do curso de Enfermagem da UFRR, por terem contribuído com esse estudo, ajudando na geocodificação dos casos.

Contribuição dos autores

Conceptualization: Manuella Carvalho Feitosa, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Yara Hahr Marques Hökerberg.

Data Curation: Manuella Carvalho Feitosa, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite.

Formal Analysis: Manuella Carvalho Feitosa, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite.

Investigation: Manuella Carvalho Feitosa.

Methodology: Manuella Carvalho Feitosa, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite, Yara Hahr Marques Hökerberg.

Project Administration: Manuella Carvalho Feitosa, Yara Hahr Marques Hökerberg.

Validation: Manuella Carvalho Feitosa, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite.

Visualization: Manuella Carvalho Feitosa, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite, Yara Hahr Marques Hökerberg.

Writing – Original Draft Preparation: Manuella Carvalho Feitosa.

Writing – Review & Editing: Manuella Carvalho Feitosa, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Pedro Henrique Amparo da Costa Leite, Yara Hahr Marques Hökerberg.

Referências

1. Abhishek KS, Chakravarti A. Simultaneous detection of IgM antibodies against dengue and chikungunya: Coinfection or cross-reactivity? *J Fam Med Prim Care*. 2019 Jul;8(7):2420–3.
2. Zanotto PM de A, Leite LC de C. The Challenges Imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. *Front Immunol*. 2018 Aug 28;9.
3. Chen Y, Ong JHY, Rajarethinam J, Yap G, Ng LC, Cook AR. Neighbourhood level real-time forecasting of dengue cases in tropical urban Singapore. *BMC Med*. 2018 06;16(1):129.
4. Lai W-T, Chen C-H, Hung H, Chen R-B, Shete S, Wu C-C. Recognizing spatial and temporal clustering patterns of dengue outbreaks in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2018 04;18(1):256.
5. Martinez JD, Garza JAC la, Cuellar-Barboza A. Going Viral 2019: Zika, Chikungunya, and Dengue. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):95–105.
6. Ramos-Castañeda J, Barreto Dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan;11(1):e0005224.

7. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [cited 2021 May 1]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
8. Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. [Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1983 Feb;25(1):53–4.
9. Faria NR, da Costa AC, Lourenço J, Loureiro P, Lopes ME, Ribeiro R, et al. Genomic and epidemiological characterisation of a dengue virus outbreak among blood donors in Brazil. *Sci Rep*. 2017 Nov 9;7(1):15216.
10. Muci-Mendoza R. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. *The Lancet*. 2014 Jun 7;383(9933):1967–8.
11. Tami A. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. *The Lancet*. 2014 Jun 7;383(9933):1968–9.
12. Naveca FG, Claro I, Giovanetti M, de Jesus JG, Xavier J, Iani FC de M, et al. Genomic, epidemiological and digital surveillance of Chikungunya virus in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(3):e0007065.
13. Aguiar CM, Magalhães B. Operation shelter as humanitarian infrastructure: material and normative renderings of Venezuelan migration in Brazil. *Citizen Stud*. 2020 Jul 3;24(5):642–62.
14. Desjardins MR, Whiteman A, Casas I, Delmelle E. Space-time clusters and co-occurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. *Acta Trop*. 2018 Sep; 185:77–85.
15. Higuera A, Ramírez JD. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop*. 2019 Feb; 190:99–111.
16. Vincenti-Gonzalez MF, Grillet M-E, Velasco-Salas ZI, Lizarazo EF, Amarista MA, Sierra GM, et al. Spatial Analysis of Dengue Seroprevalence and Modeling of Transmission Risk Factors in a Dengue Hyperendemic City of Venezuela. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan 23;11(1):e0005317.
17. BRASIL. Estimativas da População Residente para os Municípios e para as Unidades da Federação com Data de Referência em 1º de Julho de 2019. IBGE; 2019.
18. Carvalho TM, Carvalho CM, Morais RP. Fisiografia da Paisagem e Aspectos Biogeomorfológicos do Lavrado, Roraima, Brasil. *Rev Bras Geomorfol*. 2016 Mar 29;17(1).
19. RORAIMA. Portal Roraima: Geografia [Internet]. Portal Roraima. 2019 [cited 2021 Mar 28]. Available from: http://www.portal.rr.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=33:empresas-e-profissionais-de-comunicacao&catid=25
20. Agência da Organização das Nações Unidas para Refugiados. Brasil: Relatório Mensal de Registro e Abrigamento de Roraima - Agosto 2020. ACNUR; 2020.

21. Baeninger R, Demétrio NB, Domeniconi J. Atlas Temático: Observatório das Migrações em São Paulo - Migrações Venezuelanas. Campinas, SP: Unicamp; 2020.
22. Pêgo B, Moreira P. Imigração, Venezuela-Roraima: Evolução, Impactos e Perspectivas. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA); 2021.
23. BRASIL. IBGE | Censo 2010. 2010. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/>
24. Batista AN, Silva JB da. POLÍTICAS PÚBLICAS, PLANEJAMENTO URBANO E A PRODUÇÃO DO ESPAÇO EM BOA VISTA-RR. Bol Goiano Geogr. 2018;38(1):1–24.
25. Pone SM, Hökerberg YHM, Brasil P, Nicolai CC de A, Ferrari R, de Oliveira R de VC. Socio-demographic inequalities in the clinical characteristics of dengue haemorrhagic fever in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008. Epidemiol Infect. 2018;146(3):359–66.
26. Silva NM da, Teixeira RAG, Cardoso CG, Siqueira Junior JB, Coelho GE, Oliveira ESF de, et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. Epidemiol E Serviços Saúde. 2018 Sep 3;27(3).
27. Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5th ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
28. Brasil. Chikungunya: manejo clínico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
29. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>
30. David Kahle, Hadley Wickham. ggmap: Spatial Visualization with ggplot2. R J. 2013;5(1):144–61.
31. OpenStreetMap contributors. Planet dump retrieved from <https://planet.osm.org> [Internet]. 2017. Available from: `\url{ https://www.openstreetmap.org`
32. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. Geogr Anal. 1995;27(2):93–115.
33. Getis A, Ord JK. The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. Geogr Anal. 1992;24(3):189–206.
34. Roger Bivand, Nicholas Lewin-Koh. mapproj: Tools for Handling Spatial Objects [Internet]. 2020. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=mapproj>
35. Stamatis Kalogirou. lctools: Local Correlation, Spatial Inequalities, Geographically Weighted Regression and Other Tools [Internet]. 2020. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=lctools>
36. Dewey Dunnington. ggspatial: Spatial Data Framework for ggplot2 [Internet]. 2020. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=ggspatial>

37. RECORD Reporting Checklist [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://record-statement.org/checklist.php>
38. Nunes MRT, Faria NR, Vasconcelos HB, Medeiros DB de A, Silva de Lima CP, Carvalho VL, et al. Phylogeography of Dengue Virus Serotype 4, Brazil, 2010–2011. *Emerg Infect Dis*. 2012 Nov;18(11):1858–64.
39. Rebolledo-Ponietsky K, Munayco CV, Mezones-Holguín E. Migration crisis in Venezuela: impact on HIV in Peru | *Journal of Travel Medicine | Oxford Academic*. 2019;26(2).
40. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Morales M, Suárez JA, Martínez-Buitrago E. Migration crisis in Venezuela and its impact on HIV in other countries: the case of Colombia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Mar 8;18(1):9.
41. Rodríguez-Morales AJ, Suárez JA, Risquez A, Villamil-Gómez WE, Paniz-Mondolfi A. Consequences of Venezuela’s massive migration crisis on imported malaria in Colombia, 2016-2018. *Travel Med Infect Dis*. 2019 Apr;28:98–9.
42. Grillet ME, Hernández-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Vincenti-Gonzalez MF, et al. Venezuela’s humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis*. 2019 May 1;19(5):e149–61.
43. Maljkovic Berry I, Rutvisuttinunt W, Sippy R, Beltran-Ayala E, Figueroa K, Ryan S, et al. The origins of dengue and chikungunya viruses in Ecuador following increased migration from Venezuela and Colombia. *BMC Evol Biol*. 2020 Feb 19;20.
44. Cabrera M, Taylor G. Modelling spatio-temporal data of dengue fever using generalized additive mixed models. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol*. 2019;28:1–13.
45. Rodríguez-Morales AJ, Suárez JA, Risquez A, Delgado-Noguera L, Paniz-Mondolfi A. The current syndemic in Venezuela: Measles, malaria and more co-infections coupled with a breakdown of social and healthcare infrastructure. *Quo vadis? Travel Med Infect Dis*. 2019 Feb;27:5–8.
46. Rodríguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE. Venezuela: far from the path to dengue and chikungunya control. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015 May;66:60–1.
47. Silva ETC da, Olinda RA, Pachá AS, Costa AO, Brito AL, Pedraza DF. Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e sua relação com fatores socioambientais no estado da Paraíba, Brasil, 2007-2016. *Saúde Em Debate*. 2020 Jun;44(125):465–77.
48. Simião AR, Barreto FK de A, Oliveira R de MAB, Cavalcante JW, Lima Neto AS, Barbosa RB, et al. A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190266.
49. Defavari ER, Fonseca EP da, Silva RP da, Moreira R da S, Pereira AC, Batista MJ. Análise espacial da incidência da dengue em um município de médio porte do estado de São Paulo de 2008 a 2015. *Rev Saúde Coletiva UEFES*. 2017 Dec 21;7(3).

50. Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. *J Trop Med*. 2017;2017.
51. Hernández-Gaytán SI, Díaz-Vásquez FJ, Duran-Arenas LG, López Cervantes M, Rothenberg SJ. 20 Years Spatial-Temporal Analysis of Dengue Fever and Hemorrhagic Fever in Mexico. *Arch Med Res*. 2017 Oct;48(7):653–62.
52. Jiménez-Silva CL, Carreño MF, Ortiz-Baez AS, Rey LA, Villabona-Arenas CJ, Ocazonez RE. Evolutionary history and spatio-temporal dynamics of dengue virus serotypes in an endemic region of Colombia. *PLOS ONE*. 2018 Aug 29;13(8):e0203090.
53. Saswat T, Sahoo N, Muduli S, Debata NK, Chattopadhyay S, Chattopadhyay S. Epidemiological trends and molecular dynamics of dengue, chikungunya virus infection, coinfection, and other undifferentiated fever during 2015-2016 in Odisha, India. *J Med Virol*. 2019 Feb;91(2):163–70.
54. Churakov M, Villabona-Arenas CJ, Kraemer MUG, Salje H, Cauchemez S. Spatio-temporal dynamics of dengue in Brazil: Seasonal travelling waves and determinants of regional synchrony. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(4):e0007012.
55. Phanitchat T, Zhao B, Haque U, Pientong C, Ekalaksananan T, Aromseree S, et al. Spatial and temporal patterns of dengue incidence in northeastern Thailand 2006-2016. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 23;19(1):743.
56. Moraes BC de, Souza EB de, Sodré GRC, Ferreira DB da S, Ribeiro JBM. [Seasonality of dengue reporting in state capitals in the Brazilian Amazon and impacts of El Niño/La Ni a]. *Cad Saude Publica*. 2019 16;35(9):e00123417.
57. Barni PE, Fearnside PM, Graça PML de A. Desmatamento no sul do estado de Roraima: padrões de distribui o em fun o de projetos de assentamento do INCRA e da distância das principais rodovias (BR-174 e BR-210). *Acta Amaz*. 2012 Jun;42(2):195–204.
58. Rodrigues EP, Pinheiro E da S. O desflorestamento ao longo da rodovia BR-174 (Manaus/AM - Boa Vista/RR). *Soc Amp Nat*. 2011 Dec;23(3):513–28.
59. Kalbus A, de Souza Sampaio V, Boenecke J, Reintjes R. Exploring the influence of deforestation on dengue fever incidence in the Brazilian Amazonas state. *PloS One*. 2021;16(1):e0242685.
60. Mourão MPG, Bastos M de S, Figueiredo RMP de, Gimaque JB de L, Alves V do CR, Saraiva M das GG, et al. Arboviral diseases in the Western Brazilian Amazon: a perspective and analysis from a tertiary health & research center in Manaus, State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Jun;48:20–6.
61. Sousa DD de, Silva CR de S, Lima Junior WP, Barros J de A, Nascimento IA da S, Souza VC de, et al. Phylogenetic analysis and genotype distribution of Hepatitis B Virus (HBV) in Roraima, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018 Jul 19;60:e35.
62. Tatara MB, Perdigão J, Viveiros M, Kritski A, Silva KE da, Sacchi FPC, et al. Genetic Diversity and Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Roraima State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(4):774–9.

63. Ramos ARA, Oliveira KA de, Rodrigues F dos S, Ramos ARA, Oliveira KA de, Rodrigues F dos S. Mercúrio nos Garimpos da Terra Indígena Yanomami e Responsabilidades. *Ambiente Amp Soc.* 2020;23.
64. Louzada J, de Almeida NCV, de Araujo JLP, Silva J, Carvalho TM, Escalante AA, et al. The impact of imported malaria by gold miners in Roraima: characterizing the spatial dynamics of autochthonous and imported malaria in an urban region of Boa Vista. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020;115.
65. Monteiro AR, Veras AT de R. O programa Minha Casa, Minha Vida e a produção do espaço urbano na cidade de Boa Vista - RR / The Program My House, My Life and the production of urban space in Boa Vista city - RR. *Rev Direito Cid.* 2015;7(3):1180–99.
66. Oliveira JVD, Costa MCL. Expansão urbana de Boa Vista, Roraima, e os reflexos sobre a desigualdade socioespacial. *GEOSABERES Rev Estud Geoeducacionais.* 2018;9(18):1–18.
67. Agência da Organização das Nações Unidas para Refugiados. Brasil: Monitoramento de Proteção de Ocupações Espontâneas do ACNUR - Boa Vista - Junho 2020. ACNUR; 2020.
68. Rossi G, Karki S, Smith RL, Brown WM, Ruiz MO. The spread of mosquito-borne viruses in modern times: A spatio-temporal analysis of dengue and chikungunya. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol.* 2018;26:113–25.
69. Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Mar 15;12(3):e0006298.
70. Vega FLR, Bezerra JMT, Said RF de C, Gama Neto AN da, Cotrim EC, Mendez D, et al. Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52.
71. Freitas LP, Cruz OG, Lowe R, Sá Carvalho M. Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. *Proc Biol Sci.* 2019 09;286(1912):20191867.
72. Sedda L, Vilela APP, Aguiar ERGR, Gaspar CHP, Gonçalves ANA, Olmo RP, et al. The spatial and temporal scales of local dengue virus transmission in natural settings: a retrospective analysis. *Parasit Vectors.* 2018 02;11(1):79.
73. Farinelli EC, Baquero OS, Stephan C, Chiaravalloti-Neto F. Low socioeconomic condition and the risk of dengue fever: A direct relationship. *Acta Trop.* 2018 Apr;180:47–57.
74. Rodrigues NCP, Dumas RP, Almeida AS de, Santos RS dos, Koster I, Rodrigues PP, et al. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016. *Plos.* 2018 June; doi: 10.1371/journal.pone.0198357
75. Salje H, Lessler J, Maljkovic Berry I, Melendrez MC, Endy T, Kalayanarooj S, et al. Dengue diversity across spatial and temporal scales: Local structure and the effect of host population size. *Science.* 2017 24;355(6331):1302–6.

76. Anjos RS dos, Nóbrega RS, Ferreira H dos S, Lacerda AP de, Sousa-Neves N de, Anjos RS dos, et al. Exploring local and global regression models to estimate the spatial variability of Zika and Chikungunya cases in Recife, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53.
77. Carvalho S, Magalhães MDAFM, Medronho RDA. Analysis of the spatial distribution of dengue cases in the city of Rio de Janeiro, 2011 and 2012. *Rev Saúde Pública.* 2017 Jan 1;51.
78. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health.* 2018 Jul 3;3(4).
79. Sarti E, L'Azou M, Mercado M, Kuri P, Siqueira JB, Solis E, et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2016 Mar;44:44–9.
80. Salam N, Mustafa S, Hafiz A, Chaudhary AA, Deeba F, Parveen S. Global prevalence and distribution of coinfection of malaria, dengue and chikungunya: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018 08;18(1):710.
81. Costa JV, Silveira LV de A, Donalísio MR. [Spatial analysis of counting data with excess zeros applied to the study of dengue incidence in Campinas, São Paulo State, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2016 Aug 8;32(8):e00036915.

Figuras e Tabelas do Artigo 2

Figura 1. Mapa político do Brasil com seus estados (A), de Roraima com sua divisão territorial por municípios (B) e da área urbana de Boa Vista, capital de Roraima, com demarcação de bairros e zonas (C).

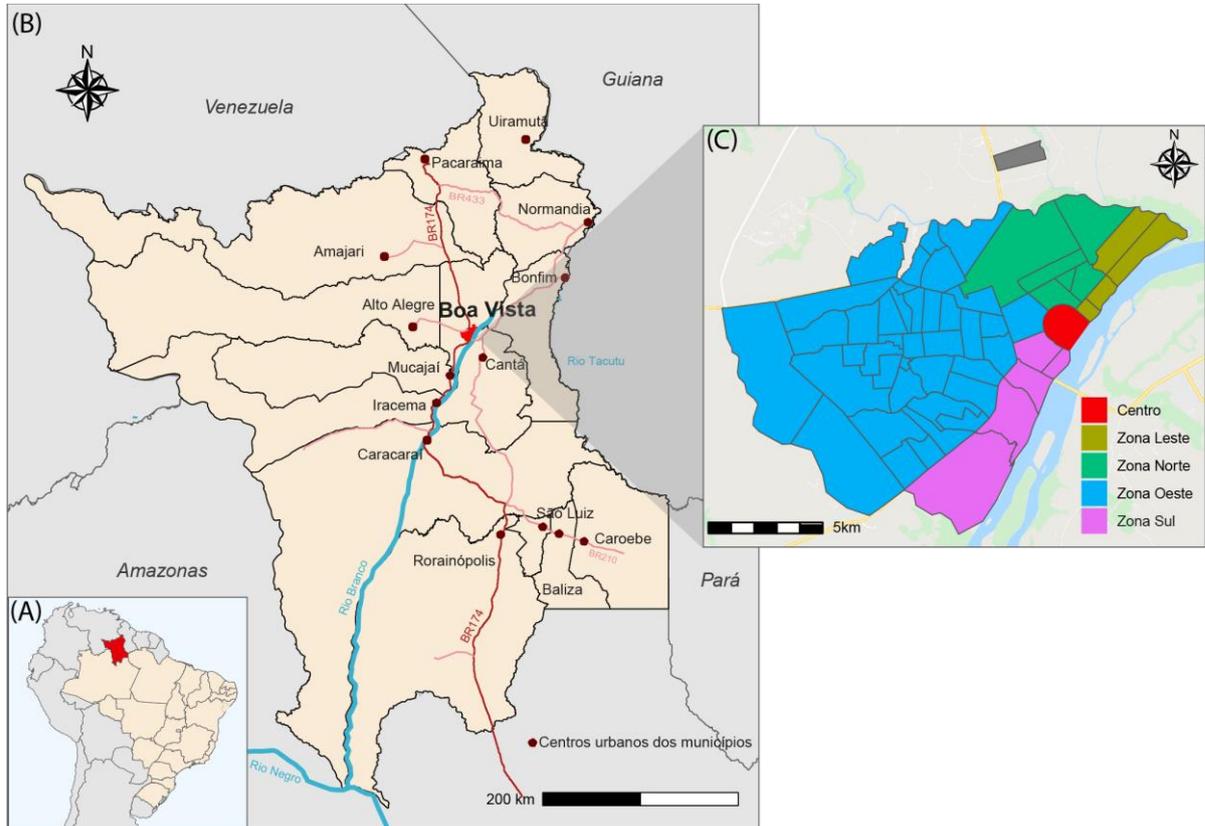
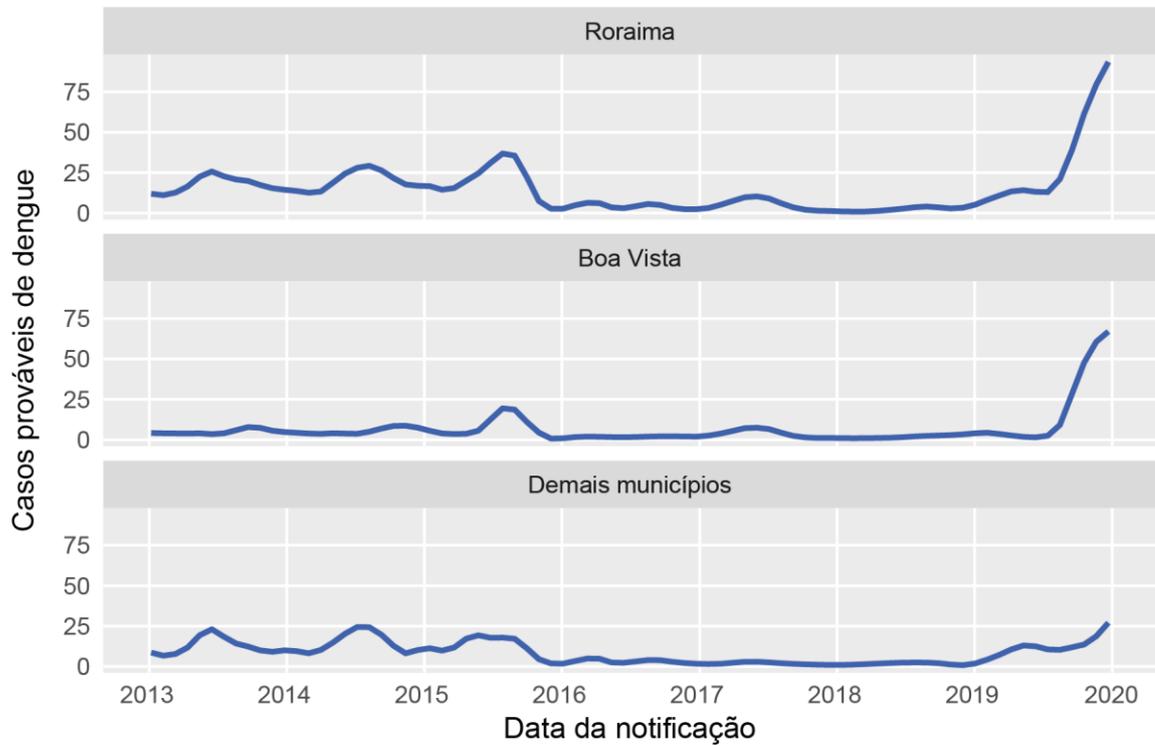


Figura 2. Series temporais de casos prováveis de dengue (A) e de chikungunya (B), por semana epidemiológica da data do registro do caso em Roraima, Boa Vista e demais municípios de Roraima, Brasil, 2013-2019.

(A)



(B)

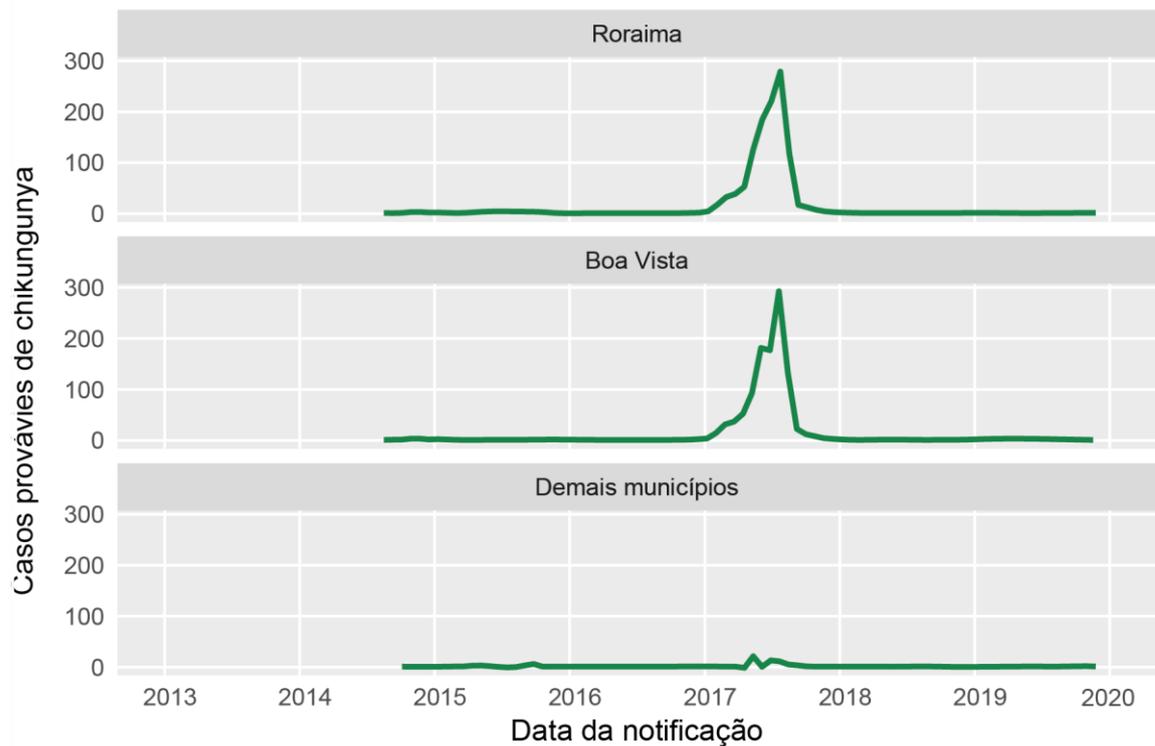
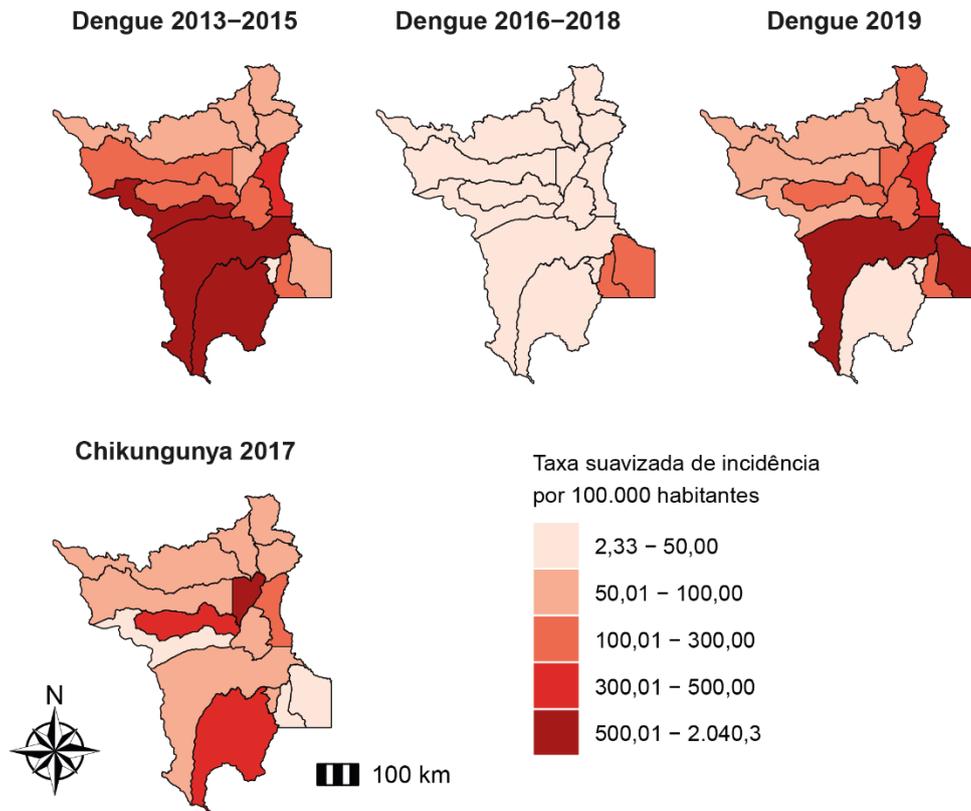
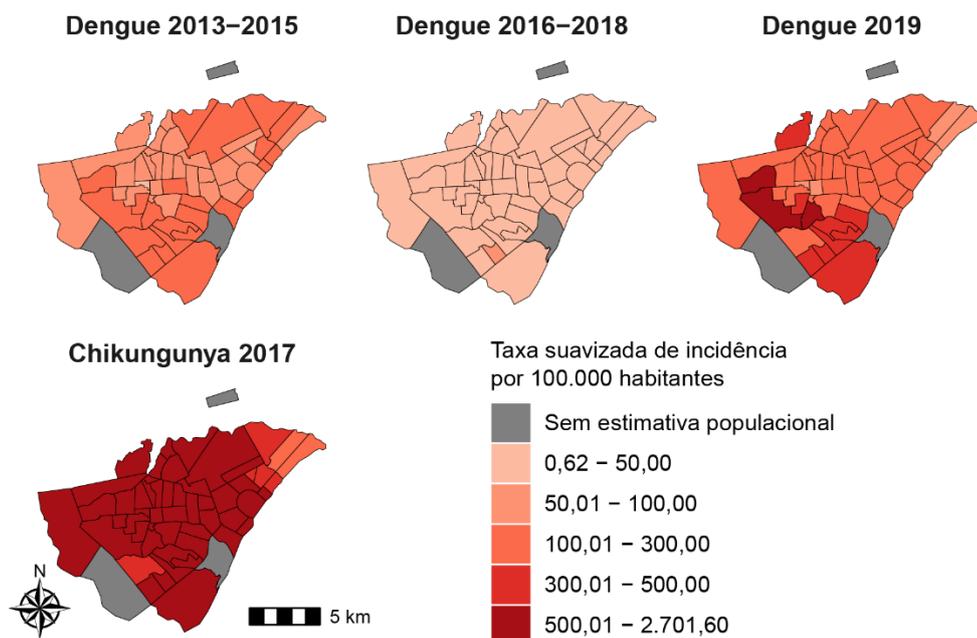


Figura 3. Distribuição espaço-temporal das taxas de incidências suavizadas* de dengue e de chikungunya em Roraima, Brasil, 2013-2019.



*Taxas de incidência suavizadas por estimador bayesiano empírico local.

Figura 4. Distribuição espaço-temporal das taxas de incidências suavizadas* de Dengue e de Chikungunya na área urbana de Boa Vista, capital de Roraima, Brasil, 2013-2019.



*Taxas de incidência suavizadas por estimador bayesiano empírico local.

Figura 5. Kernel dos casos prováveis de chikungunya registrados durante a epidemia de 2017 (A) e dos casos prováveis de dengue registrados durante a epidemia de 2019 (B), Boa Vista, Roraima, Brasil.

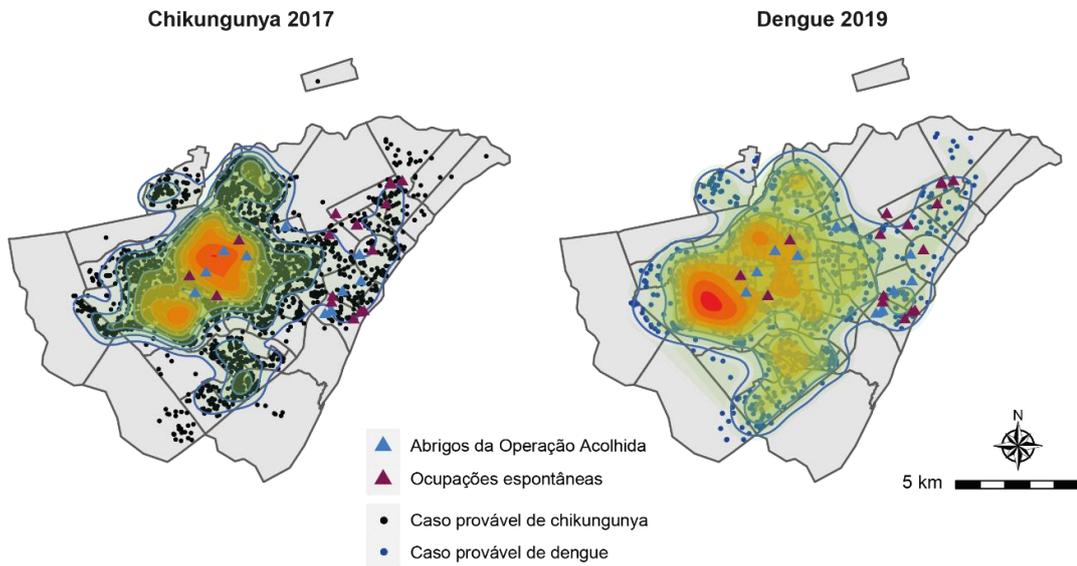


Figura 6. Distribuição de clusters espaciais de bairros, segundo taxas de incidência padronizadas de chikungunya em 2017 e de dengue em 2019, Boa Vista, Roraima, Brasil.

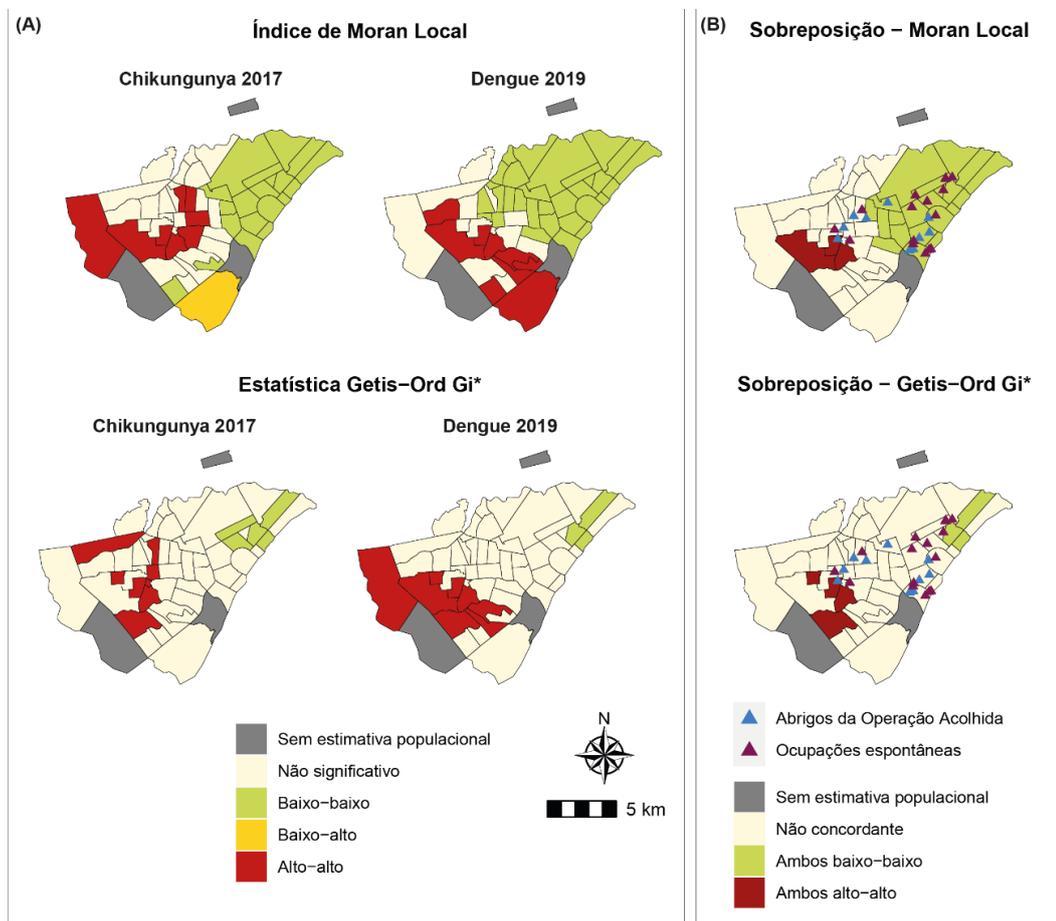
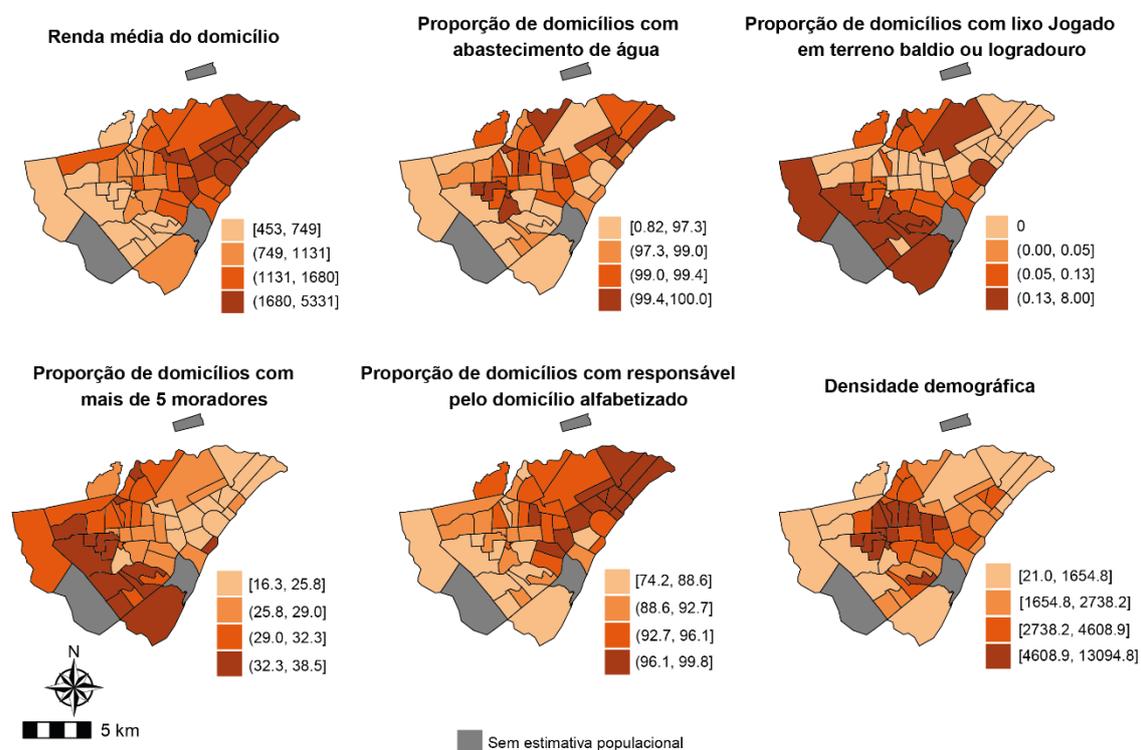


Figura 7. Distribuição das variáveis socioeconômicas por bairros de Boa Vista, Roraima, Brasil, 2010.



Fonte dos dados: IBGE, 2010.

Tabelas e figuras suplementares do Artigo 2

Tabela A. Distribuição dos casos prováveis de dengue (sorotipos de DENV circulantes) e de chikungunya, e da proporção de confirmação laboratorial, Roraima, Brasil, 2013-2019.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Roraima							
População	488.072	496.936	505.665	514.229	523.470	576.568	605.761
N de Dengue	910	1.048	1.051	201	266	102	1.590
Sorotipos DENV	1, 3 e 4	1, 2, 3 e 4	1, 2, 3 e 4	SI	SI	1 e 2	1, 2 e 4
N de Chikungunya	-	37	55	24	3.905	37	20
% laboratorial	42,4	26,2	61,9	64,4	43,7	66,2	34,1
Boa Vista							
População	308.996	314.900	320.714	326.419	332.020	375.374	399.213
N de Dengue	255	285	393	71	192	65	998
(% casos de RR)	(28,0)	(27,2)	(37,4)	(35,3)	(72,2)	(63,7)	(62,1)
Sorotipos DENV	1, 3 e 4	1, 2, 3 e 4	1, 2, 3 e 4	SI	SI	1 e 2	1, 2 e 4
N de Chikungunya	-	36	20	21	3.689	27	4
(% casos de RR)	-	(97,3)	(36,4)	(87,5)	(94,5)	(73,0)	(20,0)
% laboratorial	78,8	65,1	88,9	85,9	41,7	72,8	30,7
Outros Municípios							
População	179.076	182.036	184.951	187.810	191.450	201.194	206.548
N de Dengue	655	763	658	130	74	37	592
(% casos de RR)	(72,0)	(72,8)	(62,6)	(64,7)	(27,8)	(36,3)	(37,2)
Sorotipos DENV	1	SI	SI	SI	SI	1	1 e 2
N de Chikungunya	-	1	35	3	216	10	16
(% casos de RR)	-	(2,7)	(63,6)	(12,5)	(5,5)	(27,0)	(80,0)
% laboratorial	28,2	9,8	45,9	49,6	69,7	53,2	39,6

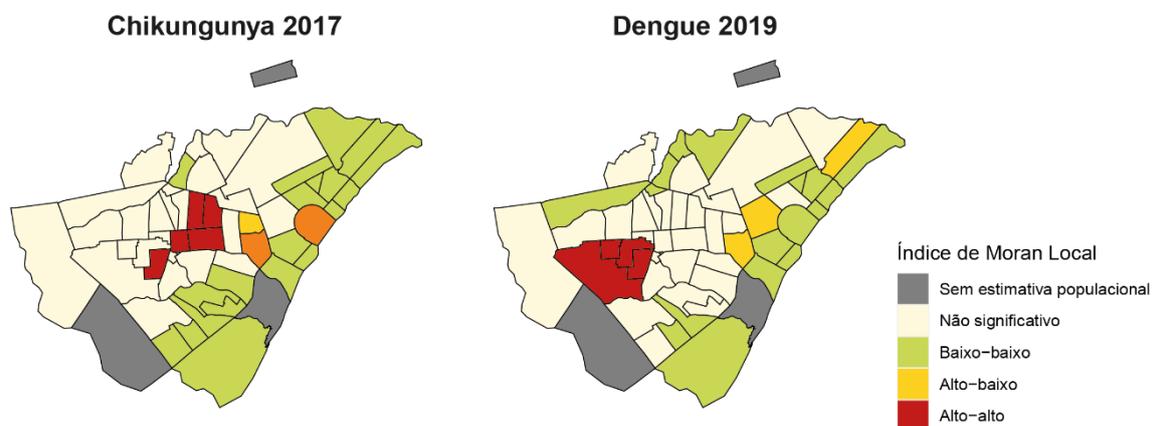
Legenda: N = número de casos prováveis; % casos de RR = porcentagem dos casos com relação ao estado de Roraima; % laboratorial = porcentagem de casos de dengue e chikungunya confirmados por critério laboratorial; SI = Sem informação.

Tabela B. Distribuição dos coeficientes das variáveis socioeconômicas que contribuíram significativamente para explicar as variações nas taxas de incidência de dengue (2019) e de chikungunya (2017) em Boa Vista, e das deviances explicativas dos modelos.

Modelo GWPR	min.	máx.	med.
Dengue			
RR da Renda mensal dos domicílios	0,9998	0,9998	0,9998
RR da Densidade populacional	0,9999	0,9999	0,9999
Deviance %	53,85	53,86	53,85
Chikungunya			
RR da Renda mensal dos domicílios	0,9998	0,9998	0,9998
Deviance %	36,50	36,52	36,51

GWPR = Regressão de Poisson Geograficamente Ponderada; RR = Risco relativo; min. = mínimo; máx. = máximo; med. = média.

Figura A. Distribuição de clusters espaciais de bairros, segundo resíduos dos modelos explicativos* das incidências de chikungunya em 2017 e de dengue em 2019, Boa Vista, Roraima, Brasil.



*Resíduos dos Modelos de Regressão de Poisson Geograficamente Ponderada (GWPR).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dessa tese trazem contribuições ao meio acadêmico, aos profissionais que estão na prática clínica, atendendo a casos suspeitos de arboviroses, as equipes de vigilância de dengue e chikungunya e aos gestores, uma vez que promoveram um diagnóstico da qualidade metodológica de diretrizes sobre dengue e chikungunya elaboradas a nível nacional e internacional, identificando fragilidades e propondo alterações, além de identificar aspectos da distribuição espacial importantes para o direcionamento de ações e ainda pouco estudados, como a sobreposição de clusters de dengue e chikungunya.

Para os profissionais que fazem uso das diretrizes em questão, os resultados possibilitam o conhecimento sobre a qualidade metodológica das diretrizes, auxiliando na decisão de quais adotar em sua prática, assim como de que aspectos desses documentos possuem qualidades questionáveis e necessitariam ser consultados em outros dispositivos. Já para o meio acadêmico, fica a sugestão de parcerias com os órgãos governamentais para elaboração de diretrizes com mais rigor metodológico, transparência e, conseqüentemente, mais confiáveis, cujas decisões baseadas em suas recomendações possam potencializar a geração de impactos positivos para a saúde da coletividade.

Como o foco do primeiro estudo foi a avaliação da qualidade metodológica e não da qualidade das recomendações, faz-se necessário avaliar a qualidade das diretrizes de dengue e chikungunya abordando o nível das evidências utilizadas como base para as recomendações, ficando aqui a sugestão, também, de estudos que avaliem esse outro aspecto das diretrizes que é essencial para reforçar ou não a recomendação do uso e complementar os resultados desta tese.

Além disso, reforçamos a importância de atualização desses dispositivos, adequando-os ao atual contexto de cocirculação de arboviroses como dengue e chikungunya, e a necessidade de mais estudos que avaliem diferentes aspectos e impactos dessa circulação simultânea. Isso inclui uma abordagem de novas definições de casos baseadas em sinais e sintomas que possam auxiliar no diagnóstico diferencial em cenários de escassez de teste laboratoriais, como os observados durante epidemias.

As definições de caso presente nas diretrizes de dengue e de chikungunya são utilizadas pelas equipes de vigilância e pelos profissionais de saúde para registrar os casos suspeitos, os quais são utilizados para avaliar a distribuição espacial e temporal dessas arboviroses, como feito no segundo estudo. Por isso, existe essa necessidade de estabelecer definições de caso com

maior acurácia e capacidade de diferenciar os casos, utilizando evidências científicas, para que as análises feitas a partir desses registros consigam identificar, com maior fidedignidade, possíveis modificações no cenário epidemiológico de dengue e de chikungunya, identificando se está ocorrendo alguma alteração nos padrões de distribuição e nas áreas de risco, mesmo quando o diagnóstico laboratorial não for viável para a maioria dos casos.

No que diz respeito a análise espacial e temporal dos casos de dengue e de chikungunya em Roraima, observamos que houve aumento da incidência de dengue e de chikungunya a partir de 2017, com concentração desses casos na capital, nos últimos anos, e que não houve sobreposição de epidemias ou padrões de sazonalidades bem definidos na região.

Os resultados do segundo estudo podem ser utilizados pelas equipes de vigilância e gestores para o direcionamento de medidas de controle para as áreas de maior risco identificadas em Roraima e em Boa Vista, com o intuito de prevenir a ocorrência de novas epidemias de ambas as arboviroses e otimizar o uso de recursos. Ressalta-se, ainda, a importância da utilização de análises espaciais semelhantes as aplicadas nesse estudo pelas equipes de vigilância, visando monitorar potenciais mudanças nas tendências epidemiológicas e para o redirecionamento das ações, quando necessário.

Também foi possível identificar condições socioeconômicas que influenciaram globalmente nas variações das incidências dessas arboviroses nos bairros de Boa Vista. Sugerimos que, assim que dados de um novo censo populacional estiverem disponíveis, com informações atualizadas sobre as condições socioeconômicas da população e com maior fidedignidade ao atual contexto de pressão migratória em Roraima, novas análises sejam feitas para tentar modelar a incidência de casos de dengue e chikungunya na região, incorporando, também, alguns aspectos ambientais e de urbanização para tentar explicar melhor a espacialização desses fenômenos.

Por fim, destacamos as contribuições dos resultados que identificaram forte sobreposição espacial de aglomerados de casos de dengue e de chikungunya, fato ainda pouco estudado e que reflete situação de duplo risco em uma mesma área, merecendo atenção especial de gestores e pesquisadores em busca de estratégias para minimizar esses riscos.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, B. K. et al. Modeling the spatially varying risk factors of dengue fever in Jhapa district, Nepal, using the semi-parametric geographically weighted regression model. **Int J Biometeorol.**, v. 62, n. 11, p. 1973–1986, nov. 2018.
- ACOSTA, P. O. A. et al. Dengue Virus Serotype 4, Roraima State, Brazil. **EID Journal**, v. 17, n. 10, p. 1979–1981, out. 2011.
- ACOSTA, P. O. A. et al. False-negative dengue cases in Roraima, Brazil: an approach regarding the high number of negative results by NS1 ag kits. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v. 56, n. 5, p. 447–450, set. 2014.
- AGBATA, E. N. et al. Migrant Healthcare Guidelines: A Systematic Quality Assessment. **J Immigr Minor Health**, v. 21, n. 2, p. 401–413, apr. 2019.
- AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY'S (AHRQ). U.S. Department of Health and Human Services. **Guidelines and Measures**. Disponível em: <<https://www.ahrq.gov/gam/about/index.html>>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- AGREE COLLABORATION. **Please Welcome the AGREE GRS - AGREE Enterprise website**. Disponível em: <<https://www.agreetrust.org/2017/12/please-welcome-agree-grs/>>. Acesso em: 15 maio. 2019.
- AGUIAR, C. M.; MAGALHÃES, B. Operation shelter as humanitarian infrastructure: material and normative renderings of Venezuelan migration in Brazil. **Citizensh Stud**, v. 24, n. 5, p. 642–662, 3 jul. 2020.
- ALONSO-COELLO, P. et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. **Qual Saf Health Care**, v. 19, n. 6, p. e58, dez. 2010.
- ANSELIN, L. SpaceStat tutorial: a workbook for using SpaceStat in the analysis of spatial data. National Center for Geographic Information and Analysis. Urbana-Champaign: University of Illinois, 1992.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geogr Anal**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ARAÚJO, V. E. M. DE et al. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. **Rev Bras Epidemiol**, v. 20, supl. 1, may. 2017.
- ARMSTRONG, J. J. et al. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. **J Clin Epidemiol** v. 81, p. 13–21, aug. 2017.
- BAHAMONDES, L. et al. Maternal health among Venezuelan women migrants at the border of Brazil. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1771, 23 nov. 2020.

BARCELLOS, C.; BUZAI, G. D.; SANTANA, P. Geografía de la salud: bases y actualidad. **Salud Colectiva**, v. 14, n. 1, p. 1–4, 11 abr. 2018.

BARNI, P. E. et al. Precipitação no extremo norte da Amazônia: distribuição espacial no estado de Roraima, Brasil. **Sociedade & Natureza**, v. 32, p. 439–456, 15 jul. 2020.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 53–72, dez. 2008.

BHAUMIK, S. et al. Clinical practice guidelines in India: Quality appraisal and the use of evidence in their development. **J Evid Based Med**, v. 11, n. 1, p. 26–39, fev. 2018.

BISANZIO, D. et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, p. e0006298, 15 mar. 2018.

BITTENCOURT, S. D. DE A.; DIAS, M. A. B.; WAKIMOTO, M. D. **Vigilância do óbito materno, infantil e fetal e atuação em Comitês de mortalidade**. EAD; ENSP, 2013.

BRAGA, J. U. et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PLOS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179725, 26 jun. 2017.

BRASIL. Lei n. 6.259 de 30 de outubro de 1975. **Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências**. 1975.

BRASIL. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan**: normas e rotinas. 2 ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. **Base de informações do Censo Demográfico 2010**: Resultados do Universo por setor censitário. IBGE | censo 2010 | resultados. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/resultados.html>>. Acesso em: 14 mar. 2021.

BRASIL. Decreto nº 7508, 28 de junho de 2011. **Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências**. 2011a.

BRASIL. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011. **Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS**. 2011b.

BRASIL. Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. 2012.

BRASIL. **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS | IBGE**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 14 mar. 2021a.

BRASIL. **Saúde pública em Roraima enfrenta dificuldades “acentuadas”, aponta TCU**. Disponível em: <<https://tcu.jusbrasil.com.br/noticias/111988884/saude-publica-em-roraima-enfrenta-dificuldades-acentuadas-aponta-tcu>>. Acesso em: 14 mar. 2021b.

BRASIL. Portaria Nº 1.271, de 6 de junho de 2014. **Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.** 2014.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 5, 2015**, 2015. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/>>

BRASIL. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança.** 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016. **Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.** 2016 c.

BRASIL. **Ficha individual de investigação de Dengue/Chikungunya.** Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2016d.

BRASIL. **Governo de Roraima decreta emergência com aumento de fluxo de venezuelanos.** Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-12/governo-de-roraima-decreta-emergencia-com-aumento-de-fluxo-de-venezuelanos>>. Acesso em: 14 mar. 2021e.

BRASIL. Resolução n. 501 de 7 de abril de 2016. **Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana.** 2016 f.

BRASIL. **Chikungunya: manejo clínico.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. **Enquete Nº 10. Proposta de escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Chikungunya.** Disponível em: <<http://conitec.gov.br/enquetes>>. Acesso em: 14 mar. 2021b.

BRASIL. Portaria de Consolidação nº 4 de 28 de setembro de 2017. **Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde.** 2017 c.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017.** v. 49. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a.

BRASIL. **Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047** | Agência de Notícias | IBGE. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br>>. Acesso em: 14 mar. 2021b.

BRASIL. Resolução n. 580 de 22 de março de 2018. **Regulamentar o disposto no item XIII.4 da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece que as**

especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) serão contempladas em Resolução específica, e dá outras providências. 2018c.

BRASIL. **Guia de vigilância em saúde:** volume único. 3 ed, 2019a.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico:** Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. v. 40. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. **IBGE | Cidades@ | Roraima | Panorama.** Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rr/panorama>>. Acesso em: 14 mar. 2021c.

BRASIL. **Roraima decreta estado de calamidade pública na saúde.** Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-02/roraima-decreta-estado-de-calamidade-publica-na-saude>>. Acesso em: 14 mar. 2021d.

BRASIL. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil. **Estabelecimentos por Tipo - Roraima.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em: 14 mar. 2021e.

BRASIL. Portaria Nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. **Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional.** 2020 a.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico:** Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semana Epidemiológica 01 a 52 de 2019. v. 51. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b.

BRASIL. **Roraima | Cidades e Estados | IBGE.** Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rr.html>>. Acesso em: 20 maio. 2021.

BRASIL. **Dengue:** vírus e vetor. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/sobreovirus.html>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

BROUWERS, M. C. et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. **CMAJ**, v. 182, n. 10, p. E472-478, 13 jul. 2010a.

BROUWERS, M. C. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. **Preventive Medicine**, v. 51, n. 5, p. 421–424, 1 nov. 2010b.

BROUWERS, M. C. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. **Jour Clin Epidemiol**, v. 63, n. 12, p. 1308–1311, 1 dez. 2010c.

BROUWERS, M. C. et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. **CMAJ**, v. 182, n. 18, p. E839-842, 14 dez. 2010d.

BROUWERS, M. C. et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. **BMJ**, v. 352, p. i1152, 8 mar. 2016.

BROUWERS, MC. et al. Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 5, e205535, may. 2020.

BUONORA, S. N. et al. Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. **BMC Infect Dis**, v. 16, p. 37, 29 jan. 2016.

BUONORA, S. N. et al. Increased sensitivity of NS1 ELISA by heat dissociation in acute dengue 4 cases. **BMC Infect Dis**, v. 17, 11 mar. 2017.

BURDA, B. U.; CHAMBERS, A. R.; JOHNSON, J. C. Appraisal of guidelines developed by the World Health Organization. **Public Health**, v. 128, n. 5, p. 444–474, maio 2014.

BURLS, A. AGREE II-improving the quality of clinical care. **Lancet**, v. 376, n. 9747, p. 1128–1129, 2 out. 2010.

CABRERA, M.; TAYLOR, G. Modelling spatio-temporal data of dengue fever using generalized additive mixed models. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 28, p. 1–13, feb. 2019.

CAGLIOTI, C. et al. Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiol**, v. 36, n. 3, p. 211–227, jul. 2013.

CANELO-AYBAR, C. et al. Guías de práctica clínica en el Perú: evaluación de su calidad usando el instrumento AGREE II. **Rev Peru Med Exp Salud Pública**, v. 33, n. 4, p. 732–738, out. 2016.

CARVALHO, M. S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cad Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 361–378, abr. 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Dengue**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/index.html>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

CETRON, M. Revision to CDC's Zika Travel Notices: Minimal Likelihood for Mosquito-Borne Zika Virus Transmission at Elevations Above 2,000 Meters. **MMWR**, v. 65, n. 10, p. 267-268, mar. 2016.

CHANG, S.-G. et al. Methodological Quality Appraisal of 27 Korean Guidelines Using a Scoring Guide Based on the AGREE II Instrument and a Web-based Evaluation. **J Korean Med Sci**, v. 31, n. 5, p. 682–687, may. 2016.

CHEN, Y. et al. Neighbourhood level real-time forecasting of dengue cases in tropical urban Singapore. **BMC medicine**, v. 16, n. 1, p. 129, aug. 2018.

CHURAKOV, M. et al. Spatio-temporal dynamics of dengue in Brazil: Seasonal travelling waves and determinants of regional synchrony. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 4, p. e0007012, apr. 2019.

CLUZEAU, F. A. et al. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. **Int J Qual Health Care**, v. 11, n. 1, p. 21–28, fev. 1999.

CODEÇO, C. T. et al. Seasonal dynamics of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the northernmost state of Brazil: a likely port-of-entry for dengue virus 4. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 4, p. 614–620, jul. 2009.

COUTURIER, E. et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 51, n. 7, p. 1315–1322, jul. 2012.

CURRIE, M. *Autobiographical Notes*. Translated by Charlotte and Vernon Kellogg (New York: Macmillan) 1923.

DESJARDINS, M. R. et al. Space-time clusters and co-occurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. **Acta Tropica**, v. 185, p. 77–85, set. 2018.

DIAS, B. C. **Temos uma epidemia em progresso e contamos com poucas armas para esse embate**. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/saude-da-populacao/temos-uma-epidemia-em-progresso-e-contamos-com-poucas-armas-para-esse-embate/16866/>>. Acesso em: 15 maio. 2019.

DICKSON, C. et al. A systematic review and appraisal of the quality of practice guidelines for the management of *Neisseria gonorrhoeae* infections. **Sex Transm Infect**, v. 93, n. 7, p. 487–492, nov. 2017.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 1, p. 283–285, mar. 2015.

DRUMOND, B. P. et al. Circulation of Different Lineages of Dengue Virus 2, Genotype American/Asian in Brazil: Dynamics and Molecular and Phylogenetic Characterization. **PLOS ONE**, v. 8, n. 3, p. e59422, mar. 2013.

EIKERMANN, M. et al. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use – a systematic comparison. **BMC Res Notes**, v. 7, p. 853, nov. 2014.

EMPRESA BRASIL DE COMUNICAÇÃO (EBC). **Roraima: atendimento a venezuelanos no SUS cresceu 2,3 mil vezes em quatro anos**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br>>. Acesso em: 20 maio. 2021.

FARINELLI, E. C. et al. Low socioeconomic condition and the risk of dengue fever: A direct relationship. **Acta Trop**, v. 180, p. 47–57, apr. 2018.

FEITOSA, M. C. et al. **Introdução do vírus Chikungunya: uma perspectiva da vigilância epidemiológica de um hospital no extremo norte brasileiro**. In: Anais do 11º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva. Disponível em: <<http://saudecoletiva2015.servicos.ws/anais/index>>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FEITOSA, M. C.; ESTRELLA, C. V. F.; MOTA, D. M. S. Extensão universitária no âmbito da vigilância epidemiológica hospitalar. **Rev Ciênc Ext**, v. 13, n. 1, p. 152–166, 31 mar. 2017.

FOURNET, F. et al. Effective surveillance systems for vector-borne diseases in urban settings and translation of the data into action: a scoping review. **Infect Dis Poverty**, v. 7, n. 1, p. 99, set. 2018.

- FREITAS, L. P. et al. Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. **Royal Society**, v. 286, n. 1912, p. 20191867, oct. 2019.
- FULLER, T. J. et al. Initial Experiences with Endovascular Management of Submassive Pulmonary Embolism: Is It Safe? **Annals of Vascular Surgery**, v. 38, p. 158–163, jan. 2017.
- FURUYA-KANAMORI, L. et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 84, 3 mar. 2016.
- GETIS, A.; ORD, J. K. The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. **Geograp Analysis**, v. 24, n. 3, p. 189–206, 1992.
- GRAHAM, I. D. et al. A comparison of clinical practice guideline appraisal instruments. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 16, n. 4, p. 1024–1038, 2000.
- HASSING, R.-J. et al. Imported Mayaro virus infection in the Netherlands. **J Infect**, v. 61, n. 4, p. 343–345, out. 2010.
- HAYD, R. L. N. et al. Persistent chikungunya arthritis in Roraima, Brazil. **Clin Rheumatol**, v. 39, n. 9, p. 2781–2787, set. 2020.
- HIGUERA, A.; RAMÍREZ, J. D. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. **Acta Trop**, v. 190, p. 99–111, fev. 2019a.
- HIGUERA, A.; RAMÍREZ, J. D. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. **Acta Trop**, v. 190, p. 99–111, fev. 2019b.
- HOFFMANN-ESSER, W. et al. Guideline appraisal with AGREE II: online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. **BMC Health Serv Res**, v. 18, p. 143, 27 fev. 2018.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). **Master Species Lists**. Disponível em: <<https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
- IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Med Mal Infect**, v. 44, n. 7, p. 302–307, jul. 2014.
- JACKSON, M. C. et al. A modified version of Moran's I. **Int J Health Geogr**, v. 9, p. 33, jun. 2010.
- KHAN, G. S. C.; STEIN, A. T. Cross-cultural adaptation of the instrument Appraisal of Guidelines For Research & Evaluation II (AGREE II) for assessment of clinical guidelines. **Cad Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 1111–1114, may. 2014.
- KLIN, J. A. et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. **J Thromb Haemost**, v. 12, n. 4, p. 459–468, apr. 2014.
- KOH, C. et al. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 2142–2152, dec. 2013.

LIMA, J. A. S. et al. **Roraima 2000-2013**. São Paulo: Fundação Perseu Abramo, 2016.

LOHR, K. N.; FIELD, M. J. A **Provisional Instrument for Assessing Clinical Practice Guidelines**. In: FIELD, M. J.; LOHR, K. N. (Eds.). Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Practice Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US), 1992.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, set. 2014.

LOUIS, V. R. et al. Modeling tools for dengue risk mapping - a systematic review. **Int J Health Geogr**, v. 13, n. 1, p. 50, 9 dez. 2014.

LOUZADA, J. et al. The impact of imported malaria by gold miners in Roraima: characterizing the spatial dynamics of autochthonous and imported malaria in an urban region of Boa Vista. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 115, e200043, july. 2020.

LOWE, R. et al. Climate services for health: predicting the evolution of the 2016 dengue season in Machala, Ecuador. **Lancet Planet Health**, v. 1, n. 4, e 142-151, jul. 2017.

LOWE, R. et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 1, p. 96, jan. 2018.

LYTVYN, L. et al. Prevention of Clostridium difficile Infection: A Systematic Survey of Clinical Practice Guidelines. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 37, n. 8, p. 901–908, aug. 2016.

MAGALHÃES, M. D. G. S. D. O estado de Roraima e as fronteiras com a Venezuela e a Guiana. **Textos Deb**, v. 1, n. 12, jan. 2013.

MAKARSKI, J.; BROUWERS, M. C.; AGREE ENTERPRISE. The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines. **Implement Sci**, v. 9, p. 103, aug. 2014.

MARTINEZ, J. D.; GARZA, J. A. C. LA; CUELLAR-BARBOZA, A. Going Viral 2019: Zika, Chikungunya, and Dengue. **Dermatol Clin**, v. 37, n. 1, p. 95–105, jan. 2019.

MARTÍNEZ-BELLO, D. A.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A.; TORRES PRIETO, A. Spatio-Temporal Modeling of Zika and Dengue Infections within Colombia. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 7, p. 1376, jun. 2018.

MASSUDA, A. et al. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. **BMJ Glob Health**, v. 3, n. 4, e000829, jul. 2018.

MATHEW, A. J. et al. Chikungunya Infection: a Global Public Health Menace. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 17, n. 2, p. 13, feb. 2017.

MEDRONHO, R. DE A. **Epidemiologia**. Edição: 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

MENESES, C. A. R. et al. Molecular characterisation of the emerging measles virus from Roraima state, Brazil, 2018. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180545, mar. 2019.

MESSINA, J. P. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. **Trends Microbiol**, v. 22, n. 3, p. 138–146, mar. 2014.

- MOLINO, C. DE G. R. C. et al. Non-Communicable Disease Clinical Practice Guidelines in Brazil: A Systematic Assessment of Methodological Quality and Transparency. **PloS One**, v. 11, n. 11, p. e0166367, nov. 2016.
- MORAES, B. C. DE et al. Sazonalidade nas notificações de dengue das capitais da Amazônia e os impactos do El Niño/La Niña. **Cad Saúde Pública**, v. 35, n. 9, e00123417, sep. 2019.
- MOULIN, E. et al. Simultaneous outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: diagnosis challenge in a returning traveller with nonspecific febrile illness. **New Microbes New Infect**, v. 11, p. 6–7, fev. 2016.
- MUCI-MENDOZA, R. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. **The Lancet**, v. 383, n. 9933, p. 1967–1968, jun. 2014.
- MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. **J Infect Dis**, v. 215, n. suppl_2, p. S89–S95, mar. 2017.
- MUTHENENI, S. R. et al. Spatial distribution and cluster analysis of dengue using self organizing maps in Andhra Pradesh, India, 2011–2013. **Parasit Epidemiol Control**, v. 3, n. 1, p. 52–61, 1 fev. 2018.
- NAVECA, F. G. et al. Genomic, epidemiological and digital surveillance of Chikungunya virus in the Brazilian Amazon. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 3, p. e0007065, mar. 2019.
- NOGUEIRA, R. M. et al. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. **Epidemiol Infect**, v. 111, n. 1, p. 163–170, aug. 1993.
- NUNES, M. R. T. et al. Phylogeography of Dengue Virus Serotype 4, Brazil, 2010–2011. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 11, p. 1858–1864, nov. 2012.
- OLETTA, J. F. et al. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. **Lancet**, v. 383, n. 9933, p. 1967, jun. 2014.
- OLIVERA, M. J. et al. Quality assessment of clinical practice guidelines for Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 3, p. 343–346, jun. 2015.
- ORD, J. K.; GETIS, A. Local Spatial Autocorrelation Statistics: Distributional Issues and an Application. **Geogr Anal**, v. 27, n. 4, p. 286–306, 1995.
- O'REILLY, K. M. et al. Projecting the end of the Zika virus epidemic in Latin America: a modelling analysis. **BMC Med**, v. 16, n. 1, p. 180, oct. 2018.
- OSANAI, C. H. et al. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v. 25, n. 1, p. 53–54, fev. 1983.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Dengue: guidelines for patient care in the region of the Americas**. 2. ed. Washington, DC: PAHO, 2016.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases.**, 2017a. Disponível em: <<https://iris.paho.org/>>

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Factsheet Chikungunya**. Disponível em: <<https://www.paho.org/>>. Acesso em: 15 maio. 2019b.

PASSOS, S. R. L. et al. Detection of Zika Virus in April 2013 Patient Samples, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 12, p. 2120–2121, dec. 2017.

PASTRANA, M. E. O. et al. Spatial and statistical methodologies to determine the distribution of dengue in Brazilian municipalities and relate incidence with the Health Vulnerability Index. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 11, p. 143–151, oct. 2014.

PEELING, R. W.; MURTAGH, M.; OLLIARO, P. L. Epidemic preparedness: why is there a need to accelerate the development of diagnostics? **Lancet Infect Dis**, v. 19, n. 5, p. 172–178, may. 2019.

PEREIRA. **Epidemiologia: Teoria e Prática**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

PHANITCHAT, T. et al. Spatial and temporal patterns of dengue incidence in northeastern Thailand 2006-2016. **BMC Infect Dis**, v. 19, n. 1, p. 743, aug. 2019.

PINHEIRO, F. P.; CORBER, S. J. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. **World Health Stat Q**, v. 50, n. 3–4, p. 161–169, 1997.

PONE, S. M. et al. Socio-demographic inequalities in the clinical characteristics of dengue haemorrhagic fever in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008. **Epidemiol Infect**, v. 146, n. 3, p. 359–366, jan. 2018.

QU, Y. et al. Effects of socio-economic and environmental factors on the spatial heterogeneity of dengue fever investigated at a fine scale. **Geospat Health**, v. 13, n. 2, nov. 2018.

RAMOS-CASTAÑEDA, J. et al. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. e0005224, jan. 2017.

REN, H. et al. Exploring Determinants of Spatial Variations in the Dengue Fever Epidemic Using Geographically Weighted Regression Model: A Case Study in the Joint Guangzhou-Foshan Area, China, 2014. **Int J Environ Res Public Health**, v. 14, n. 12, p. 1518, dec. 2017.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 49, n. 1, p. 28–32, jan. 1955.

RODRIGUES, N. C. P. et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0165945, nov. 2016.

RODRIGUES, N. C. P. et al. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016. **PLoS One**, v. 15, n. 6, e0198357, jun. 2018.

RODRIGUEZ-MANZANO, J. et al. Improving Dengue Diagnostics and Management Through Innovative Technology. **Curr Infect Dis Rep**, v. 20, n. 8, p. 25, jun. 2018.

RORAIMA. **O Estado de Roraima**. 2016. Disponível em: <Disponível em: <<http://dc.itamaraty.gov.br/imagens-e-textos/revista2-mat5.pdf>> Acesso em: 28 abr. 2016.>

RORAIMA. **Portal Roraima**: Geografia. Disponível em: <http://www.portal.rr.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=33:empresas-e-profissionais-de-comunicacao&catid=25>. Acesso em: 28 mar. 2021.

ROSSI, G. et al. The spread of mosquito-borne viruses in modern times: A spatio-temporal analysis of dengue and chikungunya. **Spat Spatioetmporal Epidemiol**, v. 26, p. 113–125, aug. 2018.

ROUQUAYROL, M. Z.; GURGEL, M. **Epidemiologia & Saúde**. 8. ed. MedBook, 2017.

SANTOS, D. N. et al. **Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya**. Observatório de Análise Política em Saúde. Instituto de Saúde Coletiva: UFBA, 2016. Disponível em: <<http://www.analisepoliticaemsaude.org/oaps/doc>>. Acesso em: 27 maio. 2019

SARTI, E. et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. **Int J Infect Dis**, v. 44, p. 44–49, mar. 2016.

SASWAT, T. et al. Epidemiological trends and molecular dynamics of dengue, chikungunya virus infection, coinfection, and other undifferentiated fever during 2015-2016 in Odisha, India. **J Med Virol**, v. 91, n. 2, p. 163–170, feb. 2019.

SCHATZMAYR, H. G. et al. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro - 1986. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 2, p. 245–246, jun. 1986.

SEMLITSCH, T. et al. Evaluating Guidelines: A Review of Key Quality Criteria. **Dtsch Arztebl Int**, v. 112, n. 27–28, p. 471–478, jul. 2015.

SIERING, U. et al. Appraisal tools for clinical practice guidelines: a systematic review. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82915, dec. 2013.

SILVA, N. M. DA et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 27, n. 3, e2017127, set. 2018.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 737–749, mar. 2017.

SOKAL, R. R.; THOMSON, B. A. Population structure inferred by local spatial autocorrelation: an example from an Amerindian tribal population. **Am J Phys Anthropol**, v. 129, n. 1, p. 121–131, jan. 2006.

SOUSA, D. D. DE et al. Phylogenetic analysis and genotype distribution of Hepatitis B Virus (HBV) in Roraima, Brazil. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v. 60, p. 35, jul. 2018.

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

- TAMI, A. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. **Lancet**, v. 383, n. 9933, p. 1968–1969, jun. 2014.
- TATARA, M. B. et al. Genetic Diversity and Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Roraima State, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 101, n. 4, p. 774–779, oct. 2019.
- TATEM, A. J. Innovation to impact in spatial epidemiology. **BMC Med**, v. 16, n. 1, p. 209, nov. 2018.
- TEIXEIRA, M. DA G. et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **Inf Epidemiol Sus**, v. 7, n. 1, p. 7–28, mar. 1998.
- TEIXEIRA, M. G. et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 12, dec. 2013.
- TEMPORÃO, J. G. et al. Dengue Virus Serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 938–940, may. 2011.
- UNITED NATIONS HIGH COMMISSIONER FOR REFUGESS (UNHCR). **Stein: A resposta brasileira aos refugiados e migrantes venezuelanos é referência para outros governos**. Disponível em: <<https://www.acnur.org>>. Acesso em: 14 mar. 2021a.
- UNITED NATIONS HIGH COMMISSIONER FOR REFUGESS (UNHCR) **Operação Acolhida celebra primeiro aniversário integrando venezuelanos e brasileiros em Roraima**. Disponível em: <<https://www.acnur.org>>. Acesso em: 14 mar. 2021b.
- VEGA, F. L. R. et al. Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 52, e-20180347, jan. 2019.
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia - 2 Volumes**. 5 ed. Atheneu, 2015.
- VINCENTI-GONZALEZ, M. F. et al. Spatial Analysis of Dengue Seroprevalence and Modeling of Transmission Risk Factors in a Dengue Hyperendemic City of Venezuela. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. e0005317, jan. 2017.
- VLAYEN, J. et al. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit. **Int J Qual Health Care**, v. 17, n. 3, p. 235–242, jun. 2005.
- VRANCKX, M.; NEYENS, T.; FAES, C. Comparison of different software implementations for spatial disease mapping. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 31, p. 100302, nov. 2019.
- WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 6, e2921, jun. 2014.
- WILDER-SMITH, A. et al. Novel tools for the surveillance and control of dengue: findings by the DengueTools research consortium. **Glob Health Action**, v. 11, n. 1, p. 1549930, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue**: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: TDR : World Health Organization, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO handbook for guideline development**. World Health Organization, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); REGIONAL OFFICE FOR SOUTH-EAST ASIA. **Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever**. New Delhi, India: WHO Regional Office for South-East Asia, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); REGIONAL OFFICE FOR SOUTH-EAST ASIA. **Guidelines for prevention and control of chikungunya fever**. New Delhi, India: WHO Regional Office for South-East Asia, 2009.

WU, D. et al. Quality assessment of clinical practice guidelines for infectious diseases in China. **J Evid Based Med**, v. 11, n. 2, p. 95–100, may. 2018.

XAVIER, D. R. et al. Difusão espaço-tempo do dengue no Município do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000-2013. **Cad Saúde Pública**, v. 33, n. 2, e00186615, mar 2017.

ZAMBRANO, L. I. et al. Estimating and mapping the incidence of dengue and chikungunya in Honduras during 2015 using Geographic Information Systems (GIS). **Infect Public Health**, v. 10, n. 4, p. 446–456, aug. 2017.

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA</p>
---	---

ANEXO A – APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II

1. ESCOPO E FINALIDADE

1. O(s) objetivo(s) geral(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s). 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s). 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
3. A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
Pontuação total do domínio 1 ()

2. ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc). 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
Pontuação total do domínio 2 ()

3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
8. Os critérios de seleção da evidência estão claramente descritos. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
9. Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
14. O procedimento para a atualização da diretriz está disponível. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()

Pontuação total do domínio 3 ()

4. CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problemas de saúde estão claramente apresentadas. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
17. As recomendações-chave são facilmente identificadas. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
Pontuação total do domínio 4 ()

5. APLICABILIDADE

18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras à sua aplicação. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
Pontuação total do domínio 5 ()

6. INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
Pontuação total do domínio 6 ()

AVALIAÇÃO GLOBAL DA DIRETRIZ CLÍNICA

1. Classifique a qualidade global dessa diretriz. 1() 2() 3() 4() 5() 6() 7()
2. Eu recomendaria o uso desta diretriz () Sim () Sim, com modificações () Não

Fonte: Adaptado de AGREE(2009).

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	MINISTÉRIO DA SAÚDE FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA
--	---

ANEXO B – FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DE DENGUE E CHIKUNGUNYA

SINAN

República Federativa do Brasil		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
Ministério da Saúde		FICHA DE INVESTIGAÇÃO		DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA		
<p>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 <i>Ae. aegypti</i> 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.</p> <p>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.</p>						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual			
	2 Agravado/doença		1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA		Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor		
	14 Escolaridade					15 Número do Cartão SUS
	16 Nome da mãe					17 UF
	18 Município de Residência		Código (IBGE)		19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)			24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)		
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado			
	Dados clínicos e laboratoriais					
Inv.	31 Data da Investigação		32 Ocupação			
	33 Sinais clínicos 1-Sim 2- Não					
Dados clínicos	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor nas costas <input type="checkbox"/> Artrite <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Prova do laço positiva <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Conjuntivite <input type="checkbox"/> Artralgia intensa <input type="checkbox"/> Leucopenia <input type="checkbox"/> Dor retroorbital					
	34 Doenças pré-existentes 1-Sim 2- Não 9-Ignorado					
Dados laboratoriais	35 Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		36 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		37 Exame PRNT Data da Coleta	
	38 Resultado		S1 <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> PRNT <input type="checkbox"/>			
	39 Sorologia (IgM) Dengue Data da Coleta		40 Resultado		41 Exame NS1 Data da Coleta	
	42 Resultado		1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado			
	43 Isolamento Data da Coleta		44 Resultado		45 RT-PCR Data da Coleta	
	46 Resultado		1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não Realizado			
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		

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 2- Crônica	
	65 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado					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 1-Sim 2- Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>					<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 >= 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 9-Ignorado <input type="checkbox"/>										
Extravasamento grave de plasma:					Sangramento grave:					
<input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável					<input type="checkbox"/> Taquicardia		<input type="checkbox"/> Hematêmese		<input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa	
<input type="checkbox"/> PA convergente <= 20 mmHg					<input type="checkbox"/> Extremidades frias		<input type="checkbox"/> Melena		<input type="checkbox"/> Sangramento do SNC	
<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			

Chikungunya/Dengue

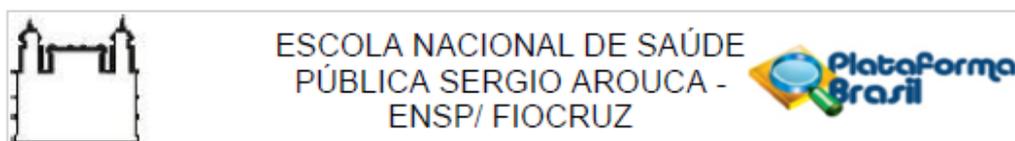
Sinan Online

SVS 14/03/2016

(BRASIL, 2016g).

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA</p>
---	---

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP ENSP/FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Vigilância de dengue e chikungunya: distribuição espaço-temporal no extremo norte brasileiro

Pesquisador: MANUELLA CARVALHO FEITOSA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 17050719.4.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.154.954

Apresentação do Projeto:

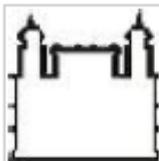
Apresentação

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 4.115.159, em 26 de junho de 2020.

O referido parecer refere-se a uma solicitação de emenda 1 com a seguinte justificativa:

"Alguns membros da equipe de pesquisa estão envolvidos em atividades relacionadas a pandemia do SARS-CoV-2 e, em virtude disso, o projeto acabou sofrendo atrasos na execução de algumas etapas, como análise dos dados, elaboração de resultados e discussão. Por isso, foram feitas alterações no cronograma do projeto. Ademais, como já estamos em junho de 2020 e, segundo prazos estabelecidos pela vigilância epidemiológica, as notificações de dengue e chikungunya registradas em 2019 já estão inseridas no SINAN, solicitamos a inclusão dos dados referentes a essas notificações (realizadas em 2019) no nosso estudo. Ressaltamos que a solicitação de disponibilização desses dados já foi feita para o representante da SESAURR e ele já sinalizou de forma favorável a liberação dos dados. Além disso, em 2019 houve uma epidemia de dengue em Roraima, sendo a incorporação dos dados referentes a esse ano importante para as análises, com potencial de gerar resultados mais relevantes para a pesquisa e sociedade. Assim, aguardamos a aprovação dessa emenda para providenciarmos a extração dos dados referentes às notificação de dengue e de chikungunya realizadas no ano de 2019 e dar andamento nas demais etapas do

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.154.954

projeto. Atenciosamente, Manuella Carvalho Feitosa".

O projeto de pesquisa em tela obteve também anteriormente o seguinte parecer consubstanciado do CEP/ENSP: 3.492.577 de 07 de agosto de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no parecer consubstanciado nº 4.115.159, emitido pelo CEP/ENSP em 26 de junho de 2020.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer consubstanciado nº 4.115.159, emitido pelo CEP/ENSP em 26 de junho de 2020.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresentou todos os elementos necessários à apreciação ética da emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os elementos necessários à apreciação ética da emenda.

Os termos inicialmente de apresentação obrigatória foram descritos no parecer consubstanciado nº 3.492.577, emitido pelo CEP/ENSP em 07 de agosto de 2019. Para a solicitação desta emenda, foram apresentados os seguintes termos:

1 - PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1582610_E1.pdf	10/07/2020
2 - TermodeautorizacaoparausodebancodedadosMODIFICADO.pdf	10/07/2020
3 - Formulario_resp_pend_parecer_4115159.doc	10/07/2020
4 - PROJETO Vigilancia de dengue e chikungunya MODIFICADO.docx	10/07/2020
5 - TCUD_CEP_ENSP_MODIFICADO.pdf	10/07/2020
6 - Cronograma MODIFICADO.docx	10/07/2020

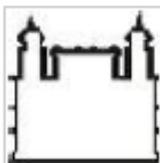
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP/ENSP fez análise das pendências contidas no parecer número 4.115.159, emitido em 26 de

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.154.954

junho de 2020, tendo feito as seguintes apreciações.

1. Item de pendência:

“Divergência nas etapas do cronograma, motivado pela inclusão dos dados de 2019 na pesquisa.

Regularizar os arquivos “PROJETO Vigilância dengue e chikungunya.docx” e – “Cronograma.docx” para que não haja divergência de informação com o arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1582610_E1.pdf”. Os cronogramas contidos nos referidos arquivos deverão ter a mesma configuração.”

Resposta da pendência 1:

Alterações foram feitas nos cronogramas dos arquivos do Projeto de Pesquisa e do Cronograma da pesquisa, conforme solicitado pelo CEP, para que esses cronogramas ficassem compatíveis com o cronograma inserido/informado na plataforma Brasil.

Há algum documento anexado para a pendência 1?

(X) sim. Inserir o nome do arquivo postado na plataforma:

“PROJETO Vigilância dengue e chikungunya MODIFICADO.docx” e “Cronograma MODIFICADO.docx”

() não

ANÁLISE DO CEP: Apresentou e anexou a Plataforma Brasil “PROJETO Vigilância dengue e chikungunya MODIFICADO.docx” e “Cronograma MODIFICADO.docx”.

PENDÊNCIA 1: ATENDIDA

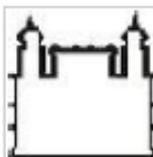
2. Item de pendência:

“Os Termo de Autorização para Uso de Banco de Dados autorizado e assinados inicialmente pela Secretaria Estadual de Saúde de Roraima (SESAU-RR) em 27 de junho de 2019 e o Termo de Compromisso de utilização de Dados (TCUD) em 02 de julho de 2019, ambos abrangem o período para pesquisa de 01/01/2013 a 31/12/2018. Atualizar no arquivo “PROJETO Vigilância dengue e chikungunya.docx”, página 32, no Método, Tipo de estudo o período da pesquisa, que deve estar devidamente atualizado, em consonância com o arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1582610_E1.pdf”.”

Resposta da pendência 2:

Incluimos novo Termo de Autorização para Uso de Banco de Dados autorizado, novo TCUD e

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manginhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.154.954

Projeto modificado, nos quais o período dos dados liberados foi ampliado de 01/01/2013 a 31/12/2018 para de 01/01/2013 a 31/12/2019, conforme solicitado pelo CEP e em consonância com o arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1582610_E1.pdf".

Há algum documento anexado para a pendência 2?

(X) sim. Inserir o nome do arquivo postado na plataforma: "Termode autorizaçãoparausodebancodedadosMODIFICADO.pdf" e "TCUD_CEP_ENSP_MODIFICADO.pdf" e "PROJETO Vigilancia de dengue e chikungunya MODIFICADO.docx"

() não

ANÁLISE DO CEP: Apresentou e anexou a Plataforma Brasil "Termode autorizaçãoparausodebancodedadosMODIFICADO.pdf" e "TCUD_CEP_ENSP_MODIFICADO.pdf" e "PROJETO Vigilancia de dengue e chikungunya MODIFICADO.docx".

PENDÊNCIA 1: ATENDIDA

3. Item de pendência:

Todos os arquivos que sofrerem alguma modificação devem ter em seu nome a palavra "Modificado" ao final do nome, antes da extensão

ANÁLISE DO CEP: Apesar de não ter respondido formalmente essa questão. Anexou na Plataforma Brasil, todos os documentos devidamente modificados, conforme solicitado.

PENDÊNCIA 1: ATENDIDA

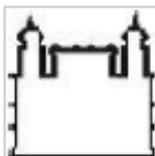
Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório de CEP/ENSP se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1582610_E1.pdf	10/07/2020 02:03:53		Aceito

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.154.954

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeautorizacaoparausodebancode dadosMODIFICADO.pdf	10/07/2020 02:03:16	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Formulario_resp_pend_parecer_4115159.doc	10/07/2020 02:02:02	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO Vigilancia de dengue e chikungunya MODIFICADO.docx	10/07/2020 02:01:00	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_CEP_ENSP_MODIFICADO.pdf	10/07/2020 02:00:30	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Cronograma	CronogramaMODIFICADO.docx	10/07/2020 01:59:59	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Outros	FormulariodeencaminhamentoCEP.pdf	09/07/2019 02:14:54	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PedidodeInsencaodeTCLE.pdf	09/07/2019 01:40:19	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	09/07/2019 01:39:09	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoassinada.pdf	09/07/2019 01:29:45	MANUELLA CARVALHO FEITOSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Julho de 2020

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2508-2863 Fax: (21)2508-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br