



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

SARAH MENDES D'ANGELO

**MORTALIDADE POR DIABETES *MELLITUS* DURANTE AS EPIDEMIAS DE
CHIKUNGUNYA OCORRIDAS NO CEARÁ EM 2016 E 2017**

FORTALEZA

2020

SARAH MENDES D'ANGELO

MORTALIDADE POR DIABETES *MELLITUS* DURANTE AS EPIDEMIAS DE
CHIKUNGUNYA OCORRIDAS NO CEARÁ EM 2016 E 2017

Defesa da dissertação do Mestrado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Daniele Rocha Queiroz Lemos.

FORTALEZA

2020

SARAH MENDES D'ANGELO

MORTALIDADE POR DIABETES *MELLITUS* DURANTE AS EPIDEMIAS DE
CHIKUNGUNYA OCORRIDAS NO CEARÁ EM 2016 E 2017

Defesa da dissertação do Mestrado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovado em: ___/ ___/ _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcelo José Monteiro Ferreira

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Laura Girão Lopes

Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D1m D'Angelo, Sarah Mendes.
MORTALIDADE POR DIABETES MELLITUS DURANTE AS EPIDEMIAS DE CHIKUNGUNYA OCORRIDAS NO CEARÁ EM 2016 E 2017 / Sarah Mendes D'Angelo. – 2020.
89 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.
Coorientação: Profª. Dra. Daniele Rocha Queiroz Lemos.
1. Vírus da Chikungunya, Diabetes Mellitus, Epidemias, Fatores de risco. I. Título.
- CDD 610
-

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de inspiração e calma.

A minha mãe, a força dela moveu muitas vidas para o caminho do bem e da evolução, seu pulso firme e carinho me impulsionaram a continuar.

A minha vó Marinete (*in memoriam*) minha inspiração, meu espelho e grande parte do que sou hoje devo a ela, esse título seria motivo de muito orgulho e por isso não desisti quando as coisas ficaram exaustivas.

Ao meu querido tio Elsinho que, do seu jeitinho me estimulou e me inspira com sua determinação e garra.

Ao Alexandre, que muito mais que meu amado marido, é meu amigo, meu companheiro, meu incentivador e meu apoiador, sem ele essa conquista teria sido mais difícil.

À minha filha Camila, me escutou explicar o que é uma dissertação de mestrado com atenção e curiosidade e por ela sigo em frente, que sirva de exemplo para que ela trilhe o caminho do estudo e da pesquisa.

À minha tia Magda pelas traduções que foram mais do que palavras reescritas em outra língua, serviram como um grande incentivo e reforçou em mim a certeza de que nossa família é uma preciosidade.

À minha tia “Mitoca” que sempre me apoiou e me deu força nos momentos que mais precisei e que sei que torce por mim como uma mãe.

Aos meus tios Marconi e Maurício pelo carinho.

Aos meus irmãos, Tiago, Pedro, Italo e Felipe que, cada um com seu jeitinho, me apoiaram em todos os eixos de minha vida.

Ao meu orientador Luciano Pamplona, sua trajetória profissional me inspirou desde o início, seu cuidado com os alunos é um enorme diferencial nessa seara chamada academia.

A minha queridíssima amiga Daniele, a vida me presenteou com essa doçura de pessoa, que por anos venho me espelhando, grande parte do que sou hoje devo a ela, gratidão.

A minha amiga Suzy que sempre me incentivou a fazer o mestrado e me incentiva até hoje a conquistar espaços de evolução.

As minhas amigas Carol, Tati, Bebel, Elen, Patrícia, Zulmira pelos momentos de apoio e descontração.

A minha amiga Ana Rita, pelas dicas, apoio, ombro amigo e papos que mais parecem brigas, só a gente entende.

A colega Jeane pelo apoio, paciência e incentivo desde o início dessa produção.

Ao meu querido amigo Josafa, jamais esquecerei do dia que você me ensinou a colocar o eixo secundário no gráfico do Excel e, desde lá, te tenho como um anjo, que cuida, zela e incentiva.

O amanhã apenas começou...

Gotthard

RESUMO

O termo diabetes *mellitus* (DM) descreve uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizado por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Elevadas concentrações plasmáticas de glicose têm complicações em múltiplos sistemas, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos. Estima-se que a população mundial com diabetes, atualmente, seja de 382 milhões de pessoas, 46% delas sem diagnóstico prévio, e deverá atingir 471 milhões em 2035. Existem evidências de que o diabetes aumenta a gravidade de algumas infecções endêmicas, como tuberculose, melioidose, infecção pelo vírus da dengue, dentre outras. A Chikungunya (CHIK) é uma arbovirose que foi isolada recentemente nas Américas e há poucas evidências sobre sua relação em pacientes com DM. No Brasil, em 2017 foram registrados 131.749 casos prováveis de Chikungunya e uma taxa de incidência de 63,9 casos/100 mil habitantes, atribuindo à doença um enorme desafio para a saúde pública, principalmente na região nordeste do país. O objetivo dessa pesquisa foi, inicialmente, identificar o provável excesso de óbitos por DM tipo 2 durante a epidemia de Chikungunya ocorrida no Ceará em 2017. Posteriormente, caso houvesse o excesso, analisar os possíveis fatores associados a essa mortalidade dentre os pacientes que tiveram Chikungunya. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo para identificar o excesso de óbitos por DM tipo 2. As médias mensais de mortes atribuíveis a DM tipo 2 entre 2001 e 2016 foram determinadas e comparadas com os dados equivalentes ao ano de 2017; junto com o recente surto de CHIKV no Ceará. Para a análise da associação entre a infecção por CHIK e o óbito por DM, foi realizado um estudo ecológico, transversal utilizando dados secundários de óbitos por DM ocorridos no estado do Ceará, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 e que tiveram, ou não, infecção recente de Chikungunya. Foram utilizados dados provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Brasil (SIM) e do Sistema de Informação de Doenças de Notificação do Brasil (SINAN). Utilizou-se o linkage probabilístico, por meio do software Reclink para o pareamento das informações e identificação do mesmo indivíduo nas diferentes bases de dados. **Resultados:** O surto de CHIKV atingiu o pico em abril de 2017, com 4.394,4 casos/100.000 habitantes, enquanto as mortes atribuíveis a DM no mesmo período aumentaram 35,2%. Foram registrados 116.252 óbitos por todas as causas, sendo que 6.638 (5,7%) tinham DM como causa básica ou intermediária. No mesmo período,

foram confirmados 109.783 casos de Chikungunya. Identificamos 68 óbitos (pares perfeitos) com causa básica ou intermediárias de óbito como DM e que tiveram infecção recente por Chikungunya. Quanto aos fatores de risco, identificou-se que a mediana de tempo entre o início dos sintomas da Chikungunya e a data do óbito por DM foi de 63 dias. A exposição à infecção por Chikungunya aumentou em 4,4 vezes (IC= 3,8 – 5,8; p=0,000) a chance de evoluir para o óbito entre os pacientes diabéticos em 2017. **Conclusões:** Durante a epidemia de Chikungunya no Ceará, houve um aumento das mortes por diabetes *mellitus*, e esse aumento esteve relacionado temporalmente ao aumento na incidência de CHIK. O incremento de mortalidade por DM foi mais expressivo no mês de abril de 2017, acompanhando a curva incidência de CHIK. Ter tido Chikungunya aumentou a chance de um paciente diabético evoluir para o óbito durante as epidemias registrados no Ceará.

Descritores: Vírus da Chikungunya, *Diabetes Mellitus*, Epidemias, Fatores de risco

ABSTRACT

The term diabetes mellitus (DM) describes a metabolic disorder of multiple etiology, characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in the secretion and / or action of insulin. Elevated plasma concentrations of glucose have complications in multiple systems, mainly eyes, kidneys, heart, nerves and blood vessels. It is estimated that the world population with diabetes, currently, is 382 million people, 46% of them without previous diagnosis, and is expected to reach 471 million in 2035. There is evidence that diabetes increases the severity of some endemic infections, such as tuberculosis, melioidosis, dengue virus infection, among others. Chikungunya (CHIK) is an arbovirus that was recently isolated in the Americas and there is little evidence about its relationship in patients with DM. In Brazil, in 2017, 131,749 probable cases of Chikungunya were registered and an incidence rate of 63.9 cases / 100 thousand inhabitants, giving the disease a huge challenge for public health, especially in the northeast region of the country. The objective of this research was, initially, to identify the probable excess of deaths due to type 2 DM during the Chikungunya epidemic that occurred in Ceará in 2017. Subsequently, if there was an excess, to analyze the possible factors associated with this mortality among the patients who had Chikungunya. Methods: A descriptive study was conducted to identify the excess of deaths from type 2 DM. The monthly averages of deaths attributable to type 2 DM between 2001 and 2016 were determined and compared with data equivalent to the year 2017; along with the recent CHIKV outbreak in Ceará. For the analysis of the association between CHIK infection and death from DM, an ecological, cross-sectional study was carried out using secondary data of deaths from DM that occurred in the state of Ceará, between January 2016 and December 2017 and that had or not , recent Chikungunya infection. Data from the Brazilian Mortality Information System (SIM) and the Brazilian Notification Diseases Information System (SINAN) were used. Probabilistic linkage was used, using the Reclink software for matching information and identifying the same individual in different databases. Results: The CHKV outbreak peaked in April 2017, with 4,394.4 cases / 100,000 inhabitants, while deaths attributable to DM in the same period increased by 35.2%. 116,252 deaths from all causes were recorded, with 6,638 (5.7%) having DM as a basic or intermediate cause. In the same period, 109,783 cases of Chikungunya were confirmed. We identified 68 deaths (perfect pairs) with a basic or intermediate cause of death such as DM and who

had a recent infection with Chikungunya. As for risk factors, it was found that the median time between the onset of the symptoms of Chikungunya and the date of death from DM was 63 days. Exposure to Chikungunya infection increased by 4.4 times (CI = 3.8 - 5.8; $p = 0.000$) the chance of progressing to death among diabetic patients in 2017. Conclusions: During the Chikungunya epidemic in Ceará, there was an increase in deaths from diabetes mellitus, and this increase was related temporarily to the increase in the incidence of CHIK. The increase in mortality from DM was more significant in April 2017, following the CHIK incidence curve. Having had Chikungunya increased the chance of a diabetic patient evolving to death during the epidemics recorded in Ceará.

Descriptors: Chikungunya Virus, Diabetes Mellitus, Epidemics, Risk factors

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Descrição	Página
Quadro 1. Países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, em 2015, com projeções para 2040	25
Quadro 2. Relação entre diabetes e suscetibilidade/aumento da gravidade da doença para patógenos significativos em países de baixa e média renda	33

LISTA DE FIGURAS

Lista das figuras	página
Figura 1. Fisiopatologia do DM e suas complicações	13
Figura 2. Distribuição geográfica mundial da DM e perspectiva de crescimento para 2030	17
Figura 3. Número de pessoas (20 a 79 anos) com diabetes em todo o mundo e por região, 2017 e 2045	18
Figura 4. Estimativa da prevalência de diabetes ajustada por idade em adultos de 20 a 79 anos, 2017	18
Figura 5. Número de óbitos por diabetes mellitus segundo a região do mundo, em milhões de pessoas (20 a 79 anos), 2017	19
Figura 6. Proporção de pessoas com menos de 60 anos de idade que morreram por diabetes no mundo, 2017	20
Figura 7. Arbovírus emergentes nas Américas	26
Figura 8. Organograma do resultado dos “casos”	46
Figura 9. Organograma do resultado dos “controles”	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIK - Chikungunya

CHIKV - Vírus da Chikungunya

CAD - Cetoacidose diabética

DM - Diabetes *Mellitus*

DM1 - Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Panamericana da Saúde

IDF - International Diabetes Federation

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

DCNT - Doenças Crônicas não Transmissíveis

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS - Sistema Único de Saúde

FNO - Febre do Nilo Ocidental

SESA - Secretaria Estadual da Saúde

NE - Não especificada

ZIKV – Zika vírus

DENV – Vírus da dengue

MS – Ministério da Saúde do Brasil

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Diabetes <i>Mellitus</i> (DM)	17
1.1.1. Aspectos clínicos e laboratoriais	17
1.1.2. Aspectos epidemiológicos	22
1.1.2.1. No mundo	22
1.1.2.2. Morbimortalidade por DM no Brasil	29
1.1.2.3. Morbimortalidade por DM no Ceará	31
1.1.3. Infecções virais em pacientes com doenças crônicas	31
1.2. Arboviroses	34
1.3. Chikungunya	38
1.3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	38
1.3.1.1. Cenário da Chikungunya no Mundo	40
1.3.1.2. Cenário da Chikungunya no Brasil	42
1.3.1.3. Cenário da Chikungunya no Ceará	43
3. OBJETIVOS	48
3.1. GERAL	48
3.2. ESPECÍFICOS	48
5. RESULTADOS	50
MÉTODOS	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXO I	82
APÊNDICE I	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. *Diabetes Mellitus* (DM)

1.1.1. Aspectos clínicos e laboratoriais

O termo *diabetes mellitus* (DM) descreve uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (BARBOSA, OLIVEIRA e SEARA, 2009).

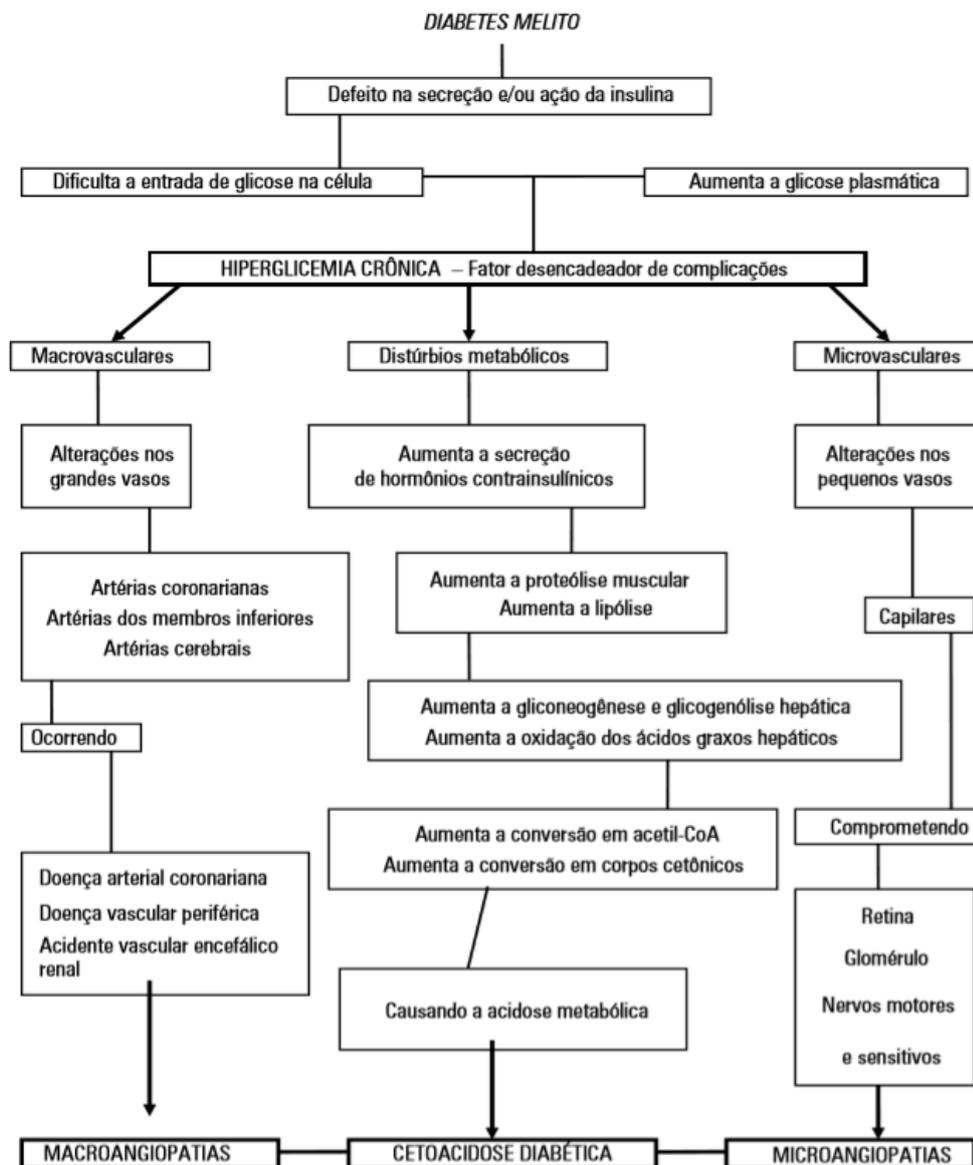
O DM tem amplo espectro clínico e, portanto, recebe classificações específicas. Os tipos de diabetes mais frequentes são o diabetes tipo 1, que já foi conhecido como diabetes juvenil, e representa cerca de 10% dos casos. O diabetes tipo 2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, compreende cerca de 90% do total de casos. Outro tipo de diabetes encontrado com maior frequência e cuja etiologia ainda não completamente esclarecida é o diabetes gestacional, que, em geral, é um estágio pré-clínico de diabetes, detectado no rastreamento pré-natal. Outros tipos específicos de diabetes menos frequentes podem resultar de defeitos genéticos da função das células beta, defeitos genéticos da ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, efeito colateral de medicamentos, infecções e outras síndromes genéticas associadas ao diabetes (BRASIL, 2006).

No DM tipo 1 (DM1) os mecanismos autoimunes mediados por células, como linfócitos T e macrófagos, promovem a destruição crônica das células β pancreáticas. O processo de autodestruição se inicia na fase pré-clínica da doença, tempos antes do diagnóstico clínico, que pode ter o intervalo de meses a anos. Dependendo da idade do diagnóstico, cerca de 70 a 90% das células β já foram destruídas após os primeiros sintomas de hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005; VOLTARELLI et. al., 2009).

A destruição das células beta é causada geralmente por processo autoimune, que pode ser detectado por auto anticorpos circulantes como anti descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti ilhotas e anti insulina, e, algumas vezes, está associado a outras doenças autoimunes como a tireoidite de Hashimoto, a doença de Addison e a miastenia gravis. Em menor proporção, a causa da destruição das células beta é desconhecida (tipo 1 idiopático). O desenvolvimento do diabetes tipo 1 pode ocorrer de forma rapidamente progressiva, principalmente, em crianças e

adolescentes (pico de incidência entre 10 e 14 anos), ou de forma lentamente progressiva, geralmente em adultos, (LADA *latent autoimmune diabetes in adults*; doença autoimune latente em adultos). Esse último tipo de diabetes, embora assemelhando-se clinicamente ao diabetes tipo 1 autoimune, muitas vezes é erroneamente classificado como tipo 2 pelo seu aparecimento tardio. Estima-se que 5-10% dos pacientes inicialmente considerados como tendo diabetes tipo 2 podem, de fato, ter LADA (BRASIL, 2006).

Figura 1. Fisiopatologia do DM e suas complicações.



Fonte: FERREIRA et.al., 2011

No DM tipo 2 (DM2), o principal fenômeno fisiopatológico é a resistência à ação da insulina, diminuindo a captação da glicose em tecidos insulino-dependentes. No início da doença, em resposta a esta resistência, ocorre hiperinsulinemia compensatória, continuando por meses ou anos. Com o avanço do DM2, por causa da disfunção e redução das células β pancreáticas, a síntese e a secreção de insulina poderão ficar comprometidas e, em alguns casos, a insulinoterapia será essencial (MATTHAEI et. al., 2000).

O termo tipo 2 é usado para designar uma deficiência relativa de insulina. A administração de insulina nesses casos, quando efetuada, não visa evitar cetoacidose, mas alcançar controle do quadro hiperglicêmico. A cetoacidose é rara e, quando presente, é acompanhada de infecção ou estresse muito grave (BRASIL, 2016).

O DM gestacional acomete aproximadamente 0,3% das grávidas e é caracterizado pela diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detectados na gravidez. A OMS recomenda detectá-lo com os mesmos procedimentos diagnósticos empregados fora da gravidez, considerando como diabetes gestacional valores referidos fora da gravidez como indicativos de diabetes ou de tolerância à glicose diminuída (BRASIL, 2006).

Os sintomas mais comuns de diabetes são: poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso (os “4 Ps”). Outros sintomas que levantam a suspeita clínica são: fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite e infecções de repetição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003)

O diagnóstico do DM é realizado a partir de procedimentos que são empregados para medida da glicose no soro ou plasma após jejum de 8 a 12 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após administração de 75 gramas de glicose anidra (ou dose equivalente, por exemplo, 82,5 g de Dextrosol) por via oral, com medidas de glicose no soro ou plasma nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão (BRASIL, 2006).

A Sociedade Brasileira de Diabetes, em sua publicação de 2018, traz que, em algumas circunstâncias, as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. Além disso sugere que não está claro para os especialistas o quanto as complicações crônicas do diabetes são resultantes da própria hiperglicemia ou de condições associadas, como deficiência de insulina, excesso de glucagon, mudanças da osmolaridade, glicação de proteínas e alterações lipídicas ou da pressão arterial.

As complicações agudas do DM incluem a hipoglicemia, o estado hiperglicêmico hiperosmolar e a cetoacidose diabética (CAD). A CAD ocorre quando há defeitos na secreção de insulina, total ou parcial, estimulando a liberação de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento causando hiperglicemia, cetose e acidose e o não-reconhecimento desta condição causa deterioração metabólica progressiva, podendo originar graves sequelas (BARONE et. al., 2008).

As grandes concentrações plasmáticas de glicose levam ao desenvolvimento de degenerações crônicas associadas à falência de diversos órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos causando complicações aos seus portadores (BARBOSA, OLIVEIRA e SEARA, 2009).

As complicações crônicas do DM incluem a retinopatia, nefropatia, cardiopatia isquêmica, neuropatias, doenças cerebrovasculares e vascular periférica. As complicações degenerativas mais frequentes são o infarto agudo do miocárdio, a arteriopatia periférica, o acidente vascular cerebral e a microangiopatia (GINTER e SIMKO, 2012; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

A expectativa de vida é reduzida em média em 15 anos para o diabetes tipo 1 e entre 5 a 7 anos no tipo 2. Estudos sugerem que os adultos com diabetes têm risco 2 a 4 vezes maior de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral do que os não diabéticos é a causa mais comum de amputações de membros inferiores não traumática, cegueira irreversível e doença renal crônica terminal. Na gestação é o maior responsável pelo elevado número de partos prematuros e de mortalidade materna (BRASIL, 2006).

A alta morbimortalidade ocasionada pela DM compromete a qualidade de vida dos portadores de tal condição, além de possuir altos custos para seu controle e tratamento das complicações agudas e crônicas (WHITING *et.al.*, 2011; BERTOLDI, *et.al.*, 2013).

O controle do diabetes requer cuidados e atenção contínuos, visando o controle glicêmico e a adesão adequada ao tratamento farmacológico e não farmacológico. A importância dessas ações está na perspectiva de evitar o desenvolvimento das complicações que frequentemente são graves (LYRA, *et. al.*, 2010).

Estudo recente demonstrou que é possível diminuir significativamente a incidência de novos casos de diabetes através de medidas de intervenção como a realização de exercício físico e redução de peso em pacientes com alterações da homeostase glicêmica ainda não classificadas como diabetes (GROSS, *et al.*, 2002).

O diagnóstico correto e precoce da doença é importante porque permite que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem evitar o aparecimento de diabetes nos indivíduos com tolerância diminuída e com isso retardar o aparecimento das complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com diabetes (GROSS, *et al.*, 2002).

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. A medida da hemoglobina glicada não apresenta acurácia diagnóstica adequada e não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes. Os critérios diagnósticos baseiam-se na glicose plasmática de jejum (8 horas), nos pontos de jejum e de 2h após sobrecarga oral de 75g de glicose (teste oral de tolerância à glicose – TOTG) e na medida da glicose plasmática casual. Em adultos fora da gravidez o diagnóstico fica estabelecido quando os valores são confirmados em um dia subsequente, por qualquer um dos critérios descritos. Essa confirmação não é necessária em um paciente que apresente sintomas típicos de descompensação e com medida de níveis de glicose plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ (GROSS, *et al.* 2002).

Idealmente o TOTG deve ser empregado como método diagnóstico de diabetes e das alterações da tolerância à glicose, especialmente nas seguintes situações: quando os valores de glicose plasmática em jejum estiverem acima de 110mg/dl e

abaixo de 126mg/dl; em indivíduos com mais de 65 anos, independente dos valores de glicose plasmática e em gestantes. A medida da glicose plasmática em jejum apenas fica reservada para os casos em que não é possível realizar o TOTG (GROSS, et al. 2002).

Após estabelecido o diagnóstico de diabetes, os pacientes iniciam diversas modalidades de tratamento para corrigir a hiperglicemia, procurando atingir o melhor controle metabólico possível, isto é, níveis de glicose em jejum.

1.1.2. Aspectos epidemiológicos

1.1.2.1. No mundo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial elevada e uso de tabaco, e sugere que o diabetes mellitus pode estar associado ao aumento da incidência e da gravidade de muitas infecções comuns, especialmente as causadas por bactérias, fungos e em algumas infecções há evidências de que a hiperglicemia e o controle glicêmico estão correlacionados com risco de infecção (WHO, 2013 e JEON, MURRAY, 2008).

Algumas conclusões acerca dessa associação são quase exclusivamente de estudos realizados na parte do mundo mais industrializada, embora a epidemia global de diabetes tipo 2 esteja particularmente evidente em países de baixa e média renda (CREVEL, VIJVER e MOORE, 2016).

O DM é a condição crônica que mais cresce em número de casos no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. É uma doença que se destaca pela gravidade de suas complicações, além de ser considerada um problema de saúde pública em virtude de seu crescimento decorrente do aumento e envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares que predispõem ao acúmulo de gordura corporal e da sobrevivência dos pacientes com a doença, além de ser altamente prevalente em países de baixa renda com populações que vivem em ambientes urbanos pobres chegando a até 15% dos adultos (WHITING et.al., 2011).

O diabetes tipo 2 é responsável por 85 a 95% dos casos globais da doença. A prevalência de diabetes está aumentando substancialmente, de um número estimado de 151 milhões de adultos em 2000 a 382 milhões em 2013. O oitavo relatório da *International Diabetes Federation* (IDF, 2017), estimou que 425 milhões de pessoas de 20 a 79 anos em todo o mundo tenham DM e que esse número aumentará 48% até 2045 alcançando 629 milhões de pessoas e a prevalência passará de 8,8% para 9,9% da população mundial. O estudo da Carga Global de Doenças (GBD) estimou que houve 1,4 milhão de mortes em todo o mundo por diabetes em 2016, representando um aumento de 31% em relação a 2006 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017-2018; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Mais de 80% dos pacientes com diabetes vivem em países de baixa e média renda e 88% das mortes relacionadas ao diabetes ocorrem nesses países, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas, no entanto esse valor não mede como o impacto desse aumento será suportado pelos países tropicais (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013).

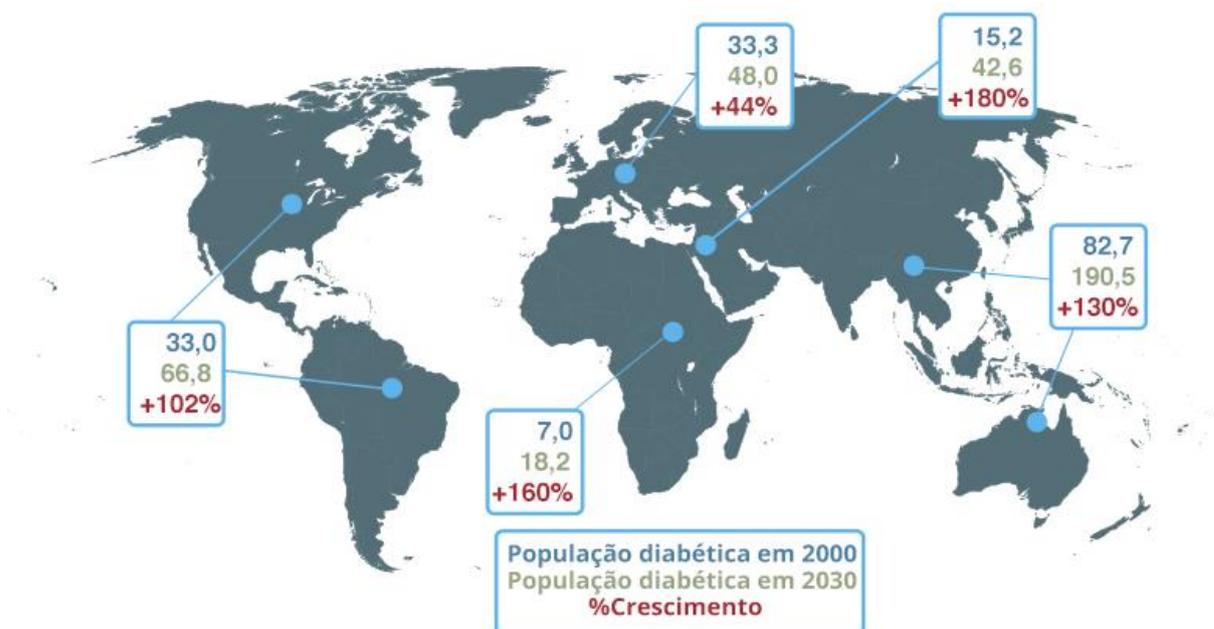
Estima-se que 46% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento (BEAGLEY et. al., 2014).

Em 1998, King *et al.* projetaram um aumento de 35% na prevalência de DM, no mundo, passando de 4%, em 1995, para 5,4%, em 2025. O crescimento relativo da prevalência será, entre 1995 e 2025, da ordem de 48% para os países em desenvolvimento, contra 27% para os países desenvolvidos.

A prevalência, o número de casos não diagnosticados, os gastos por caso e a mortalidade são dados importantes para medir o impacto dessa doença no território e apresentam grandes variações em todo o mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013).

O aumento de casos de DM estimado para 2030 em todo o mundo é preocupante, esse incremento chega a 180% na região da Ásia e na região das Américas alcança 102% (Figura 2).

Figura 2. Distribuição geográfica mundial da DM e perspectiva de crescimento para 2030



Fonte: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/itemlist/category/6-modulo-1-diagnostico-epidemiologia-e-fisiopatologia-do-diabetes>

A projeção de casos de DM para o ano de 2045 aponta que a Índia alcançará o topo do *ranking* dos países com maior concentração de doentes, somando 134 milhões pessoas. A China passará a ocupar a segunda posição com 119 milhões de casos e países como a Turquia passarão a compor a lista dos dez países com maior número de diabéticos no mundo com 11 milhões de casos, ao passo que a perspectiva é que a Alemanha não esteja mais nesse *ranking*. A tabela 1 traz o *ranking* dos países com maior número de pessoas com idade de 20 a 79 anos, com diabetes em 2017 e as projeções para o ano de 2045.

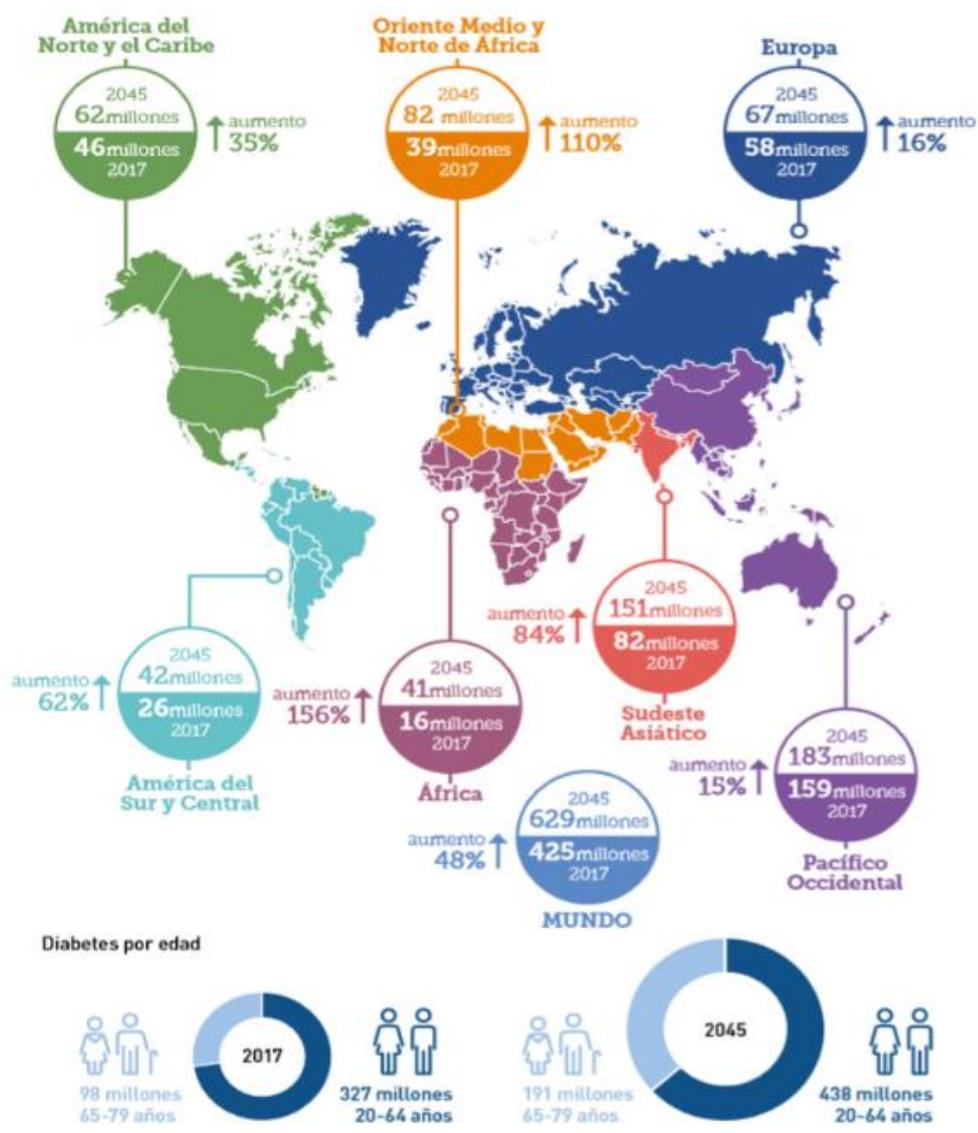
Quadro 1. Países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, em 2017, com projeções para 2045

<i>Posição atual</i>	<i>País</i>	<i>2017</i>		<i>2045</i>	<i>País</i>
1	China	114,4 milhões (104,1-146,3)	1	Índia	134,4 milhões (103,4-165,2)
2	Índia	72,9 milhões (55,5-90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3-149,7)
3	E.U.A	30,2 milhões (28,8-31,8)	3	E.U.A	35,6 milhões (33,9-37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4-13,5)	4	México	21,8 milhões (11,0-26,2)
5	México	12,0 milhões (6,0-14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6-22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9-11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0-19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7-11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6-18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4-9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,3-18,6)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1-8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3-18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3-10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1-13,3)

Fonte: Atlas - *International Diabetes Federation, IFD, 2017.*

As regiões do Pacífico Ocidental e Sudeste Asiático são as que concentram o maior número de casos: 189 e 82 milhões de pessoas respectivamente, podendo chegar a 151 milhões de doentes na Ásia em 2045. A região das Américas soma 72 milhões de pessoas com DM, sendo 26 milhões nas Américas do Sul e Central e 46 milhões na América do Norte e Caribe, podendo chegar a 104 milhões em 2045. A estimativa de aumento de casos para essas regiões chega próximo a 100% (IDF, 2017) (Figura 3).

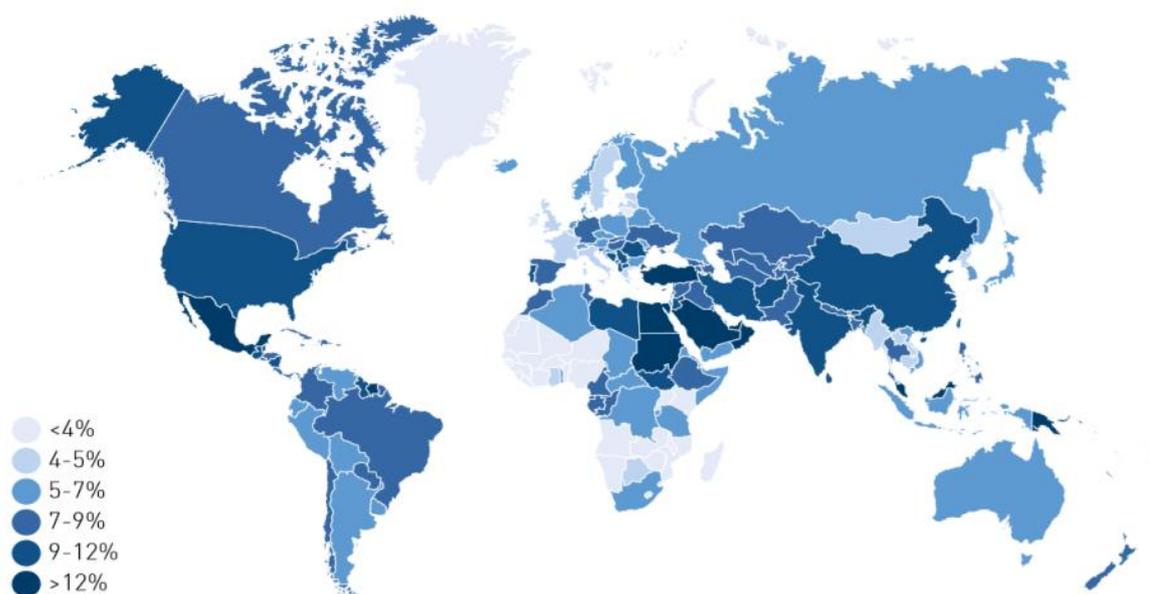
Figura 3. Número de pessoas entre 20 a 79 anos com DM por região mundial em 2017 e estimativa de aumento para 2045.



Fonte: Atlas - International Diabetes Federation, IFD, 2017.

Aproximadamente um terço dos casos de DM está concentrado na faixa etária de 65 a 79 anos, cerca de 98 milhões de pessoas em todo o mundo. A prevalência da doença ficou em 8,8% com variação de 7,2 a 11,3% no mundo. Alguns países da África têm prevalência maior que 12% (IFD, 2017).

Figura 4. Estimativa da prevalência de DM ajustada por idade em adultos de 20 a 79 anos, 2017

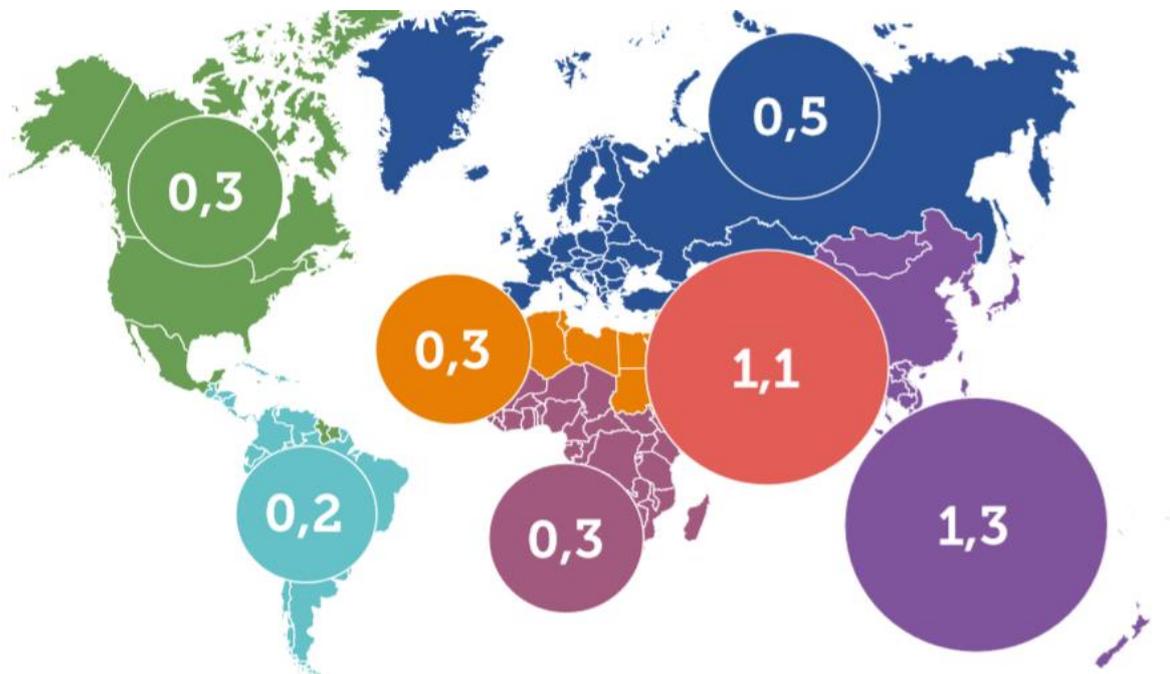


Fonte: Atlas - *International Diabetes Federation, IDF, 2017.*

Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países no mundo. Aproximadamente, 4 (3,2 a 5,0) milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2017, o equivalente a um óbito a cada oito segundos (SBD, 2018). A Ásia foi a região do mundo com os maiores registros de mortes por DM em 2017 (1,3 milhões). A região das Américas soma meio milhão de óbitos semelhante ao que foi visto na Europa (Figura 5). Quando estratificado por faixa etária, a maior proporção de óbitos por DM em maiores de 60 anos ocorreu em países da África, acima de 80% (Figura 6) (IDF, 2017).

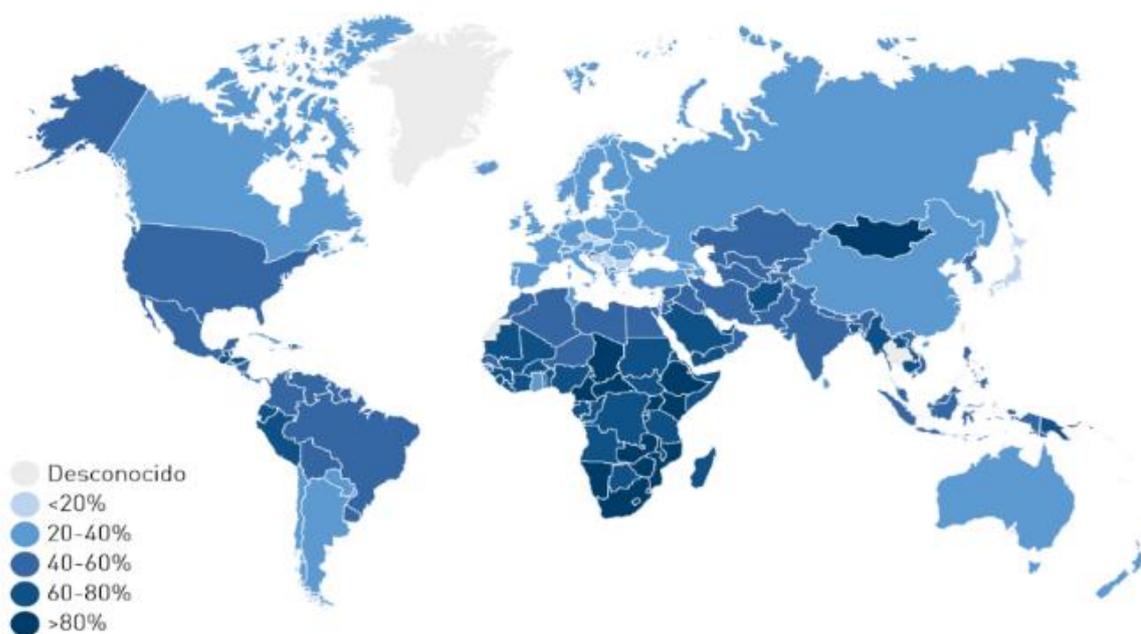
A doença é responsável por 10,7% da mortalidade mundial por todas as causas e isso é maior do que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (1,1 milhão por HIV/aids, 1,58 milhão por tuberculose e 0,4 milhão por malária em 2015) (IDF, 2015). Ainda, 46,1% das mortes por DM na população entre 20 e 79 anos ocorre em menores de 60 anos (IDF, 2017).

Figura 5. Número de óbitos por DM segundo a região do mundo, em milhões de pessoas (20 a 79 anos), 2017.



Fonte: Atlas - International Diabetes Federation, IFD, 2017

Figura 6. Proporção de pessoas com menos de 60 anos de idade que morreram por diabetes no mundo, 2017



Fonte: Atlas International Diabetes Federation, IFD, 2017.

1.1.2.2. Morbimortalidade por DM no Brasil

No final da década de 1980 o Brasil tinha uma estimativa próxima a 7,6% de prevalência de diabetes na população adulta (MALERBI e FRANCO, 1992).

Um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 1992 revelou que as taxas globais para diabetes e pré-diabéticos eram de 7,6 e 7,8%, respectivamente. Sendo que os homens (7,5%) e mulheres (7,6%) apresentaram taxas semelhantes de diabetes. Taxas semelhantes também foram encontradas em brancos (7,8%) e não-brancos (7,3%). A prevalência de diabetes aumentou de 2,7% na faixa etária de 30 a 39 anos para 17,4% na faixa etária de 60 a 69 anos. A doença foi mais prevalente entre pessoas menos instruídas, mas essa diferença desapareceu após o ajuste para a idade. A história familiar de diabetes foi associada a um aumento de duas vezes na prevalência (12,5 versus 5,8%); o mesmo aumento ocorreu com a obesidade (11,6 versus 5,2%).

A parcela de pessoas com diabetes não diagnosticado foi responsável por 46% da prevalência total. Entre os casos previamente diagnosticados, 22,3% não estavam em tratamento, 7,9% estavam em uso de insulina, 40,7% em uso de agentes orais e 29,1% estavam em tratamento apenas com dieta. A prevalência de diabetes autorreferida foi de 0,1, 3,2 e 11,6% nas faixas etárias menores de 30, entre 30 e 69 e maiores de 70 anos, respectivamente (MALERBI e FRANCO, 1992).

Em um estudo publicado em 1998, estimou-se que o número de casos de diabetes nos países em desenvolvimento como o Brasil aumentaria 170% nos 20 seguintes, portanto em dias atuais a epidemia que o país enfrenta passa a causar ainda mais consequências penosas ao Sistema Único de Saúde (SUS), devido, entre outros fatores, ao impacto econômico proveniente das internações que consomem uma importante parcela dos recursos de uma sociedade (KING, et.al., 1998).

Um estudo realizado em 2010 numa cidade do sertão pernambucano com população de 15.225 pessoas encontrou prevalência de DM de 13,6% (IC 95% 8,6%-18,5%). A prevalência entre as mulheres foi o dobro da encontrada entre os homens, 16,2% (IC 95% 9,8%-22,5) e 8,8% respectivamente. (IC 95% 1,23%-13,7%), com diferença significativa ($p = 0,01$) (LYRA, et. al, 2010).

No Brasil, em 2011 a DM foi responsável por 5,3% dos óbitos registrados como causa básica, com taxa de mortalidade de 33,7 mortes para cada 100 mil habitantes (MALTA, *et.al.*,2014), essa taxa pode chegar a 292,7 na população de 60 anos ou mais no nordeste do país, o que representa um aumento de 847%.

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com idade igual ou maior que 18 anos referiu diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens, com maior taxa de diabetes (9,6%) nos indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.

Para o Brasil, a estimativa de 11,9 milhões de casos em 2013 na faixa etária de 20 a 79 anos, pode alcançar 19,2 milhões em 2035 (IDF, 2014) e ainda 23,3 milhões em 2040 segundo o ranking da Federação Internacional de Diabetes em 2015.

Uma pesquisa de 2013 realizada em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas na faixa etária de 35 a 74 anos, incluindo teste oral de tolerância a glicose, encontrou prevalência de 20%, em que aproximadamente metade dos casos não tinha diagnóstico prévio (SCHMIDT, *et.al.*, 2014).

Em 2014, entre as grandes regiões do país, a maior prevalência de diabetes auto-referido foi verificada na região Sudeste (7,1%) e a menor, na região Norte (4,3%). As Unidades Federadas acompanharam esse padrão, sendo as maiores prevalências encontradas no Rio Grande do Sul, São Paulo e Mato Grosso do Sul, alcançando 7,0 a 7,8%; e as menores, no Acre, Pará e Roraima, com valores entre 3,3 e 4,0% (ISER, *et.al.*, 2015).

Quando avaliado o conjunto das capitais do Brasil, incluído o Distrito Federal, a prevalência de diabetes foi de 6,5%, sendo as menores prevalências em Rio Branco-AC, Boa Vista-RR (4,0%) e São Luís - MA (4,1%); e as maiores, em Maceió - AL (9,8%), São Paulo - SP (8,4%) e Goiânia-GO (7,8%) (ISER, *et. al.*, 2015).

Em grande parte dos países desenvolvidos, quando analisada apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o diabetes está entre a quarta e a oitava principal

causa. Estudos sobre as causas múltiplas de óbito, que refletem a frequência da doença por ocasião do óbito, têm mostrado o quanto é subestimada a contribuição do diabetes para os óbitos. Estudos voltados para esse aspecto, realizados nos municípios de São Paulo (SP), Botucatu (SP), São Manoel (SP), Salvador (BA) e Recife (PE), mostram que, pela análise da mortalidade por causas múltiplas, a mortalidade por diabetes aumenta em até 6,4 vezes em relação a análise apenas da causa básica (FRANCO, 1998).

Em 2017, o Brasil estava entre os 10 países do mundo com o maior número de adultos de 20 a 79 anos diabéticos, cerca de 13 milhões, segundo relatório do *International Diabetes Federation*, com prevalência estimada de 9 a 12%.

1.1.2.3. Morbimortalidade por DM no Ceará

O Ministério da Saúde estima que 11% da população do Ceará, com 30 anos ou mais de idade tenha, diabetes, o que equivale a aproximadamente 500 mil pessoas (DATASUS).

No Estado, nos últimos 10 anos, 51.306 pessoas precisaram ser internadas em decorrência da DM. A média anual de internações em unidades do Sistema Único de Saúde estadual entre 2008 e 2017 foi de 4.825. Em 1997 as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) somavam 35,1% do total de óbitos ocorridos no Estado. Já em 2017, essa proporção atingiu quase a metade de todos os óbitos registrados (50,2%), representando um acréscimo de 43% nesse intervalo de 20 anos. Atualmente, as principais causas de morte por DCNT são: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com elevação de 90,9% em relação ao ano de 1997, seguida da diabetes *mellitus* com 20,9%, neoplasias com aumento de 12,7% e doenças do aparelho circulatório com decréscimo de 3,1% (CEARÁ, 2018).

A taxa de mortalidade por DM no estado aumentou 30% entre 2007 e 2017 passando de 18,5 para 24 por 100 mil habitantes, sendo que em 2017 foram registrados 2.211 óbitos por DM e 56,3% ocorreram em mulheres (CEARÁ, 2018).

1.1.3. Infecções virais em pacientes com doenças crônicas

Os países tropicais estão vivendo um cenário de aumento substancial dos casos de DM2, que muitas vezes não é diagnosticada ou ainda é mal controlada.

Como o diabetes é um fator de risco para muitas doenças infecciosas, esse aumento provavelmente contribui para a grande carga de doenças infecciosas nos países tropicais (CREVEL,2017).

Uma revisão de literatura publicada em 2017 na *The Lancet*, investigou a interface entre diabetes e infecções em países tropicais, incluindo as doenças negligenciadas definidas pela OMS dentre elas doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária e tuberculose. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de um bilhão de pessoas estão infectadas com uma ou mais doenças negligenciadas, o que representa um sexto da população mundial. Este estudo apresentou brevemente o risco de diabetes para doenças infecciosas em geral, os fatores que poderiam contribuir para um aumento das infecções associadas ao diabetes em países tropicais e os autores também abordaram o que é conhecido sobre diabetes com relação à malária, sobre infecções virais emergentes e as chamadas doenças tropicais negligenciadas.

Pacientes diabéticos são mais suscetíveis à infecções e isso pode afetar o metabolismo da glicose visto que o DM não é apenas um distúrbio do metabolismo da glicose, mas uma condição inflamatória crônica caracterizada por múltiplas alterações no perfil lipídico e na glicemia (ABREGU, et.al, 2015).

Os processos inflamatórios decorrentes da hiperglicemia levam ao aumento da síntese de produtos finais da glicosilação (AGEs), ativa macrófagos e outras células do sistema imune, aumenta o estresse oxidativo e promove a síntese de citocinas pró-inflamatórias, além de estimular a síntese de moléculas de adesão que facilitam a inflamação nos tecidos. Isso piora as condições do paciente e aumenta as taxas de complicações, incluindo doenças vasculares e doenças renais (ABRAHAN, et.al, 2015).

Algumas doenças infecciosas são mais comuns em pessoas com diabetes e, também pode ser mais grave do que naqueles sem diabetes. Estudos observacionais mostraram que o diabetes está associado tanto ao aumento da taxa de hospitalização como do tempo gasto no hospital, além do aumento das taxas de admissão em unidades de terapia intensiva, o que pode causar o aumento da mortalidade por

pneumonia, infecções da corrente sanguínea e influenza (CREVEL, 2017). A relação da DM com as doenças infecciosas pode ser vista no quadro 2.

Quadro 2. Relação entre diabetes e suscetibilidade/aumento da gravidade da doença para patógenos significativos em países de baixa e média renda

Estabeleceu maior suscetibilidade/ severidade (vários estudos de boa qualidade)	Provável aumento da suscetibilidade / gravidade (alguma evidência)	Evidência adicional de interação necessária (relatórios únicos ou conflitantes ou falta de dados)	Interação inversa potencial (estudos únicos ou mais)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB)	<i>Mycobacterium leprae</i> (leprosy)	Zika	<i>Schistosoma species</i>
<i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidosis)	<i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus)	<i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Gram-negative bacteria, especially <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella</i>	Hepatitis B		<i>Wuchereria bancrofti</i> (filariasis)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hepatitis C		
<i>Streptococcal species</i>	Chikungunya		
Influenza	Varicella zoster		
Dengue	Human immunodeficiency virus		
West Nile virus	Middle East Respiratory Syndrome (MERS)		
	<i>Leishmania species</i>		

Fonte: Dunachie, 2018 *The double burden of diabetes and global infection in low and middleincome countries.*

As infecções virais constituem um crescente problema de saúde global. Estão incluídas nesta lista doenças como: infecções por vírus da dengue, outros arbovírus transmitido por mosquitos, infecções virais respiratórias, incluindo síndrome respiratória aguda grave, síndrome respiratória oriental, infecção com certas cepas de influenza e febre hemorrágica viral, como a doença do vírus ebola (CREVEL, 2017).

Há evidências apontando que o diabetes está associado ao aumento da gravidade da trombocitopenia induzida pela dengue (CHEN et. al, 2015), além de o risco de dengue grave (anteriormente conhecida como síndrome do choque da dengue e febre hemorrágica da dengue) ser de duas a três vezes maior nesses pacientes. Para infecção pelo vírus do Nilo Ocidental - um arbovírus que se propaga da África para o hemisfério ocidental, sul Europa e em outros lugares nas últimas duas décadas - DM está fortemente associada à doença neuroinvasiva (JEAN et al, 2007).

Um estudo publicado em 2013 relatou que o estresse causado pela infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) agrava a resistência à insulina, o que justifica o seu impacto metabólico (KNAPP, 2013).

O excesso de mortes foi identificado durante a epidemia que Porto Rico viveu em 2014. Na população acima de 74 anos houve maior expressividade no número de mortes excedentes. No entanto, esse aumento também foi identificado na população mais jovem com idades entre 25 e 54 anos (Figura 7).

Figura 7. Excess deaths and difference between observed and expected deaths during chikungunya epidemic, Puerto Rico, July–December 2014. Mortality rate is deaths per 100,000 population



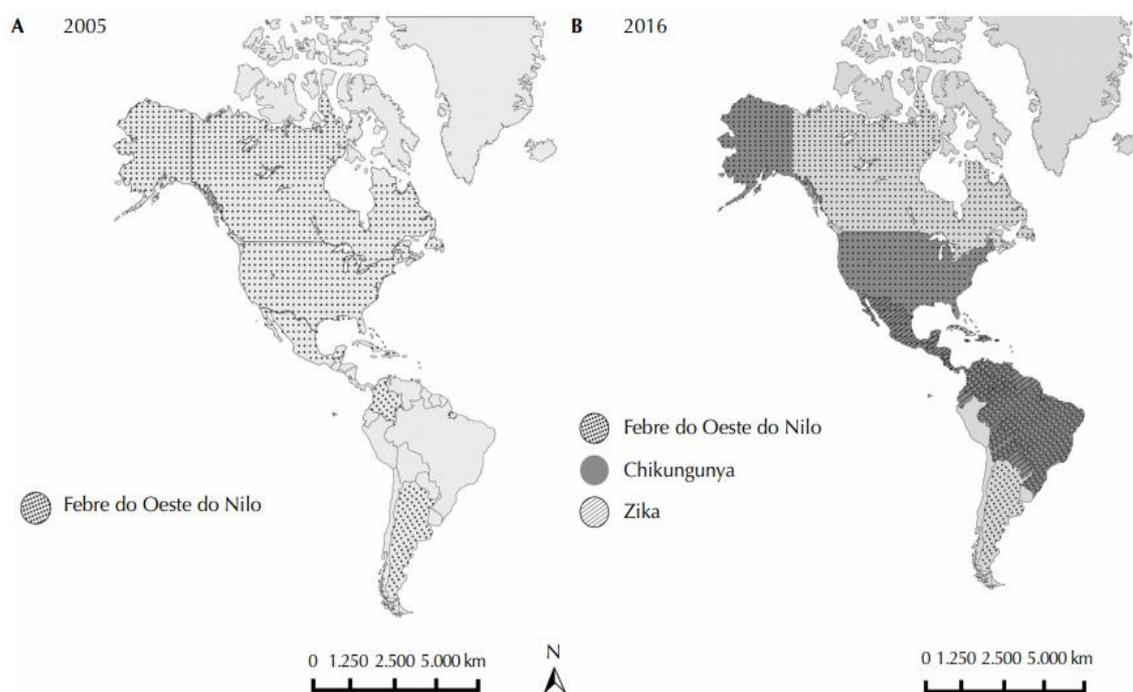
Fonte: FREITAS, DONALISIO e ALARCÓN-ELBAL, 2018.

1.2. Arboviroses

Os vírus da dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV), atualmente prevalentes e cocirculantes em vários países do mundo, são arbovírus responsáveis por epidemias significativas nos últimos anos. Arbovírus são espécies de vírus transmitidos por artrópodes e são assim designados devido sua forma de veiculação e, também, pelo fato de parte de seu ciclo replicativo ocorrer em insetos (DONALISIO, 2017).

No mundo, os principais arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LOPES, 2014).

Figura 8. Arbovírus emergentes nas Américas



Fontes: Centers for Disease Control and Prevention – CDC, *Chikungunya Virus Home. Geographic distribution.* Atlanta: CDC; 2016 [citado 2016 jan]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>; Centers for Disease Control and Prevention – CDC, *Chikungunya Virus Home, Areas with Zika. All countries and territories with active Zika virus transmission.* Atlanta: CDC; 2016 [citado 2016 jan]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>

Nas Américas, as arboviroses são transmitidas principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, um artrópode hematófago de origem africana muito bem adaptado para viver em áreas urbanas e rurais e distribuído predominantemente nas áreas tropicais e subtropicais. (BELTRÁN-SILVA, 2016).

Um estudo publicado em 2015 afirmou a circulação no Brasil de, pelo menos, nove arbovírus patogênicos causadores de doenças em humanos. Dentre estes estão o vírus da encefalite de Saint Louis (SLEV; um flavivírus), que é transmitido de aves para humanos por mosquitos *Culex*, causa casos esporádicos e pequenos surtos de doença febril aguda e meningoencefalite. O vírus Mayaro (MAYV; um alfavírus), que é transmitido de macacos para humanos por mosquitos *Haemagogus* e tem um ciclo de manutenção semelhante ao vírus silvestre da febre amarela. O Oropouche *Orthobunyavirus* (OROV; um bunyavirus) tem um ciclo de manutenção urbana nas regiões no Norte e Centro-Oeste do Brasil. Surtos de MAYV e OROV foram

recentemente relatados na cidade de Manaus, no Amazonas. A maioria dos casos humanos de doenças associadas à esses três arbovírus provavelmente não são diagnosticadas (MOURÃO, et.al, 2015).

Outros tipos de arbovírus foram introduzidos no Brasil nas últimas três décadas: vírus da dengue (DENV; um flavivírus) sorotipos 1, 2, 3, e 4 a partir de 1986. O número de surtos de DENV vem aumentando devido ao predomínio alternado dos diferentes sorotipos que possuem foi se espalhando por todo o país. Durante esses surtos, aproximadamente 10 milhões de casos de doença febril aguda foram relatados. Estes incluem dezenas de milhares de pacientes que sofrem da síndrome do choque tóxico, meningite ou outras formas graves da doença, resultando em milhares de mortes. Já o vírus do Nilo Ocidental (FNO; outro flavivírus) foi provavelmente introduzido no Brasil na última década, vindo da América do Norte (DONALISIO, FREITAS, VON ZUBEN, 2017). Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS), achados sorológicos sugerem a circulação do vírus em animais (aves e equídeos) desde 2011, principalmente na região do Pantanal. Entretanto, o primeiro registro de caso humano de encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental no Brasil só aconteceu no ano de 2014, na cidade de Aroeiras do Itaim, Piauí, nordeste do país. Em 2019, de acordo com a Secretaria de Estado da Saúde do Piauí (SESA/PI) foi confirmada a ocorrência de mais um caso humano de doença neurológica pelo vírus da FNO, na cidade de Picos, Piauí, com suspeita clínica ocorrida em 2017.

O vírus Zika (ZIKV) é um vírus de RNA transmitido por mosquitos pertencentes aos *Flavivirus* gênero do *Flaviviridae* família. Foi isolado inicialmente em 1947 em macacos *rhesus* floresta de Zika de Uganda. Posteriormente, o ZIKV foi associado com uma doença febril aguda em humanos com sintomas leves e sem intercorrências importantes com outras doenças por arbovírus, como dengue e febre amarela. O ZIKV foi detectado pela primeira vez no Brasil em março de 2015 como pacientes no estado da Bahia apresentou sintomas semelhantes à dengue. Os autóctones circulação e transmissão do ZIKV foram confirmadas no país em abril e maio do mesmo ano. Como faz parte do objeto dessa dissertação, a Chikungunya será descrita a seguir.

1.3. Chikungunya

1.3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O vírus Chikungunya (CHIKV) é de RNA pertencente ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*, enzoótico, transmitido por artrópodes, principalmente pela picada de insetos do gênero *Aedes* (o mosquito feminino fica infectado depois de se alimentar do sangue de uma pessoa virêmica), primitivamente encontrado em regiões tropicais e subtropicais da África, no sul e sudeste da Ásia e em ilhas do Oceano Índico (TAUIL, 2014; CHIOMA, 2016). O CHIKV é do mesmo gênero dos arbovírus Mayaro e Ross River e possui três linhagens com diferentes características antigênicas e genótipos que foram identificadas na África Ocidental (WAF), África Oriental / Central / Meridional (ECSA) e Ásia (POWERS, et.al., 2000).

Na África, o CHIKV mantém-se em um ciclo de transmissão silvestre, entre macacos e pequenos mamíferos como morcegos e em mosquitos do gênero *Aedes* (TAUIL, 2014). Em países da Ásia, o ciclo de transmissão ocorre de forma diferente e o vírus circula entre seres humanos e mosquitos, resultando em epidemias urbanas, com a participação das espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* como principais vetores (ZELLER, 1998; JEANDEL, JOSSE e DURANT, 2004).

Em 2015 houve a introdução do vírus Chikungunya (CHIKV) no Brasil, provavelmente vindo do Caribe e da Ásia, este se espalhou rapidamente através do Norte (Estado do Amapá), Nordeste (Estado da Bahia), Centro-Oeste e Sudeste (Cidade de São Paulo) causando surtos e grandes epidemias.

A infecção por CHIKV causa a patologia Chikungunya (CHIK) que é uma doença viral caracterizada por uma febre súbita acompanhada por lesões cutâneas e dor nas articulações, seguida de sintomas reumáticos persistentes. A Chikungunya é descrita também como sendo uma doença reumática debilitante que apresenta dor articular grave associada à inflamação e destruição de tecidos musculoesqueléticos também está associada à febre, dor de cabeça, calafrios, fotofobia, dor muscular e erupção cutânea petequial ou macropapular (CASTRO, LIMA e NASCIMENTO, 2016).

A infecção pelo CHIKV apresenta muitas semelhanças com a dengue. O período de incubação varia de 2 a 12 dias (média de 3 a 7 dias) e a infecção,

raramente fatal, pode ser clinicamente assintomática. Os sintomas são febre alta (acima de 38,9°C) com início súbito que dura de vários dias a duas semanas, acompanhada de cefaleia, dor nas costas, calafrios, mialgia, náuseas e vômitos. Estas aflições são tipicamente muito severas, afetando as extremidades, os tornozelos, pulsos e dedos, mas também podem comprometer grandes articulações (JEANDEL, JOSSE, DURANT, 2004).

O estágio agudo inclui febre breve, cefaleia, mialgia, exantema evanescente ocasional e poliartrite subaguda bilateral e simétrica, seguida por traumatismo ressonante, que é uma forma persistente. A artrite induzida por CHIKV é mais frequentemente simétrica, acompanhada de inchaço e envolve múltiplas articulações (SIMON et. al., 2007).

O nome Chikungunya significa “*aquele que é contorcido*”, em língua makonde, dialeto falado em ilhas da Tanzânia, caracterizando a postura de seus pacientes causada pelas fortes dores articulares que apresentam. Pode haver casos graves e, desde 2005, casos fatais. Também é capaz de causar surtos explosivos de doenças humanas em áreas sem imunidade prévia, como os da Europa e das Américas. Estudos prévios dos surtos determinaram que 10 a 70% das pessoas em uma área afetada são infectadas (GERARDIN et.al., 2008; STAPLES, BREIMAN e POWERS, 2009).

Entre as pessoas infectadas, de 50 a 97% desenvolvem febre e poliartralgia (STAPLES, BREIMAN e POWERS, 2009; JEANDEL, JOSSE, DURANT, 2004). Depois da fase aguda alguns pacientes desenvolvem sintomas prolongados, de várias semanas a muitos meses, incluindo fadiga, incapacitação da articulação dor ou poliartrite e tenossinovite dos dedos. Estudos recentes também relataram síndrome do túnel do carpo ou síndrome cubital e Fenômeno de Raynaud (ALBUQUERQUE et.al., 2012; PAROLA, SIMON e OLIVER, 2007).

O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, é entre 2 e 12 dias com média de 3 a 7 dias (WHO, 2016). O extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média 10 dias. O período de viremia no ser humano pode perdurar por até 10 dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes da apresentação dos sintomas podendo se estender por mais oito dias (BRASIL, 2016).

Sabe-se que na infecção pelo CHIKV entre 16 a 27% dos adultos e 35 a 40% dos neonatos e lactentes são assintomáticos. As manifestações clínicas incluem febre de início súbito, em 76 - 100% dos casos, associados a poliartralgia, cefaleia, mialgia/artralgia de maior gravidade que em outras doenças e erupções cutâneas (BORGHERINI, et.al., 2007).

Apresentações atípicas e complicações da doença predominam em pacientes com comorbidades cardiovasculares, comorbidades neurológicas, comorbidades respiratórias, hipertensão arterial sistêmica e administração prévia de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Além disso, os sinais preexistentes de doença articular crônica e outras causas de reumatismo crônico predispõem a cronificação dos sintomas do CHIK (JAVELLE, et.al., 2015). Indivíduos nos extremos da vida, ou seja, neonatos e idosos, desenvolvem formas graves da doença (ECONOMOPOULOU et.al., 2009)

As novas definições de casos de Chikungunya para as Américas foram recentemente propostas pela Organização Panamericana de Saúde. As definições incluem quatro categorias de casos: (1) Casos clínicos agudos, caracterizados por febre (temperatura > 38,5°C) e dor nas articulações (geralmente incapacitante) com início agudo e/ou critérios epidemiológicos e laboratoriais; (2) Casos atípicos, caracterizados por casos clínicos laboratório confirmado de CHIK acompanhado de outras manifestações (neurológicas, cardiovascular, dermatológica, oftalmológica, hepática, renal, condições respiratórias ou hematológicas); (3) Casos agudos graves, caracterizado por casos clínicos de CHIK confirmados em laboratório apresentando disfunção de pelo menos um órgão ou sistema que ameaça a vida e requer hospitalização; e (4) Casos crônicos confirmados/suspeitos, caracterizados por diagnóstico clínico prévio de Chikungunya 12 semanas após o início e apresentação dos sintomas com pelo menos uma manifestação reumatológica articular (rigidez ou edema) que é contínua ou recorrente (PAHO, 2017).

1.3.1.1. Cenário da Chikungunya no Mundo

O vírus tornou-se conhecido no início da década de 1950, isolado de um paciente febril na Tanzânia. Já em 1954, sua presença foi confirmada na Ásia, em um

surto nas Filipinas e, posteriormente, em outros países, como Tailândia, Índia e Paquistão. Em 2004, houve uma grande epidemia na costa do Quênia e a partir daí houve dispersão do vírus nas ilhas do Oceano Índico, Índia e de países do Sudeste Asiático. Os surtos que ocorreram de 2004 a 2008 demonstram o grande potencial de disseminação do vírus. A combinação de diversos fatores pode corroborar com as altas taxas de ataque em cada surto recorrente, sendo principalmente a maior janela de viremia nesses pacientes e distribuição global dos vetores. (ALBUQUERQUE *et.al.*, 2012; AYU, *et.al.*, 2010).

Em 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) registrou 693.489 casos suspeitos e 37.480 confirmados. Em 2016, observou-se uma frequência decrescente. Até 18 de março, 31.000 casos haviam sido notificados à OPAS. Esse número é cinco vezes menor do que no mesmo período de 2015 (WHO, 2016). No México, em 2015, um total de 12.588 casos foi relatado com 4 mortes. Os meses em que o maior número de pessoas afetadas foram julho, agosto e setembro, com 7297 casos. Houve 8.186 casos em mulheres em oposição a 4.402 casos em homens. A faixa etária de 25 a 44 anos apresentou o maior número de casos. Isso é semelhante ao que aconteceu com a dengue. Até setembro de 2016, apenas 436 casos foram confirmados, com maior incidência nos estados de Vera-cruz com 138 casos, Tamaulipas com 57 casos e Nayarit com 39 casos (BELTRÁN-SILVA *et.al.*, 2016).

O primeiro surto documentado de Chikungunya nas Américas ocorreu em dezembro de 2013 quando a França informou dois casos autóctones confirmados por testes laboratoriais no lado francês da ilha caribenha de St. Martin. Desde então, foi confirmada a transmissão autóctone e sustentada em mais de 43 países e territórios na Região das Américas. No final de 2014, surtos nas ilhas do Pacífico foram relatados. Em abril de 2015, 1.379.788 casos suspeitos de Chikungunya foram reportados nas ilhas do Caribe, América Latina e Estados Unidos da América; no mesmo período 191 mortes foram atribuídas a doença. Houve relato também de surto nas Ilhas Cook e Ilhas Marshall; o número de casos reduziu na Polinésia Francesa, Kiribati Samoa e Samoa Americana (OMS, 2017).

Nas Américas, em 2016 foram notificados 349.936 suspeitos e 146.914 casos confirmados de Chikungunya. Os países que relataram mais casos foram o Brasil (265.000 suspeitos), a Bolívia e a Colômbia (19.000 suspeitos cada). Nesse ano a

OMS relatou transmissão autóctone do vírus na Argentina, onde houve um surto com mais de 1.000 casos suspeitos (OMS, 2017).

1.3.1.2. Cenário da Chikungunya no Brasil

No Brasil, em 2010, foram notificados três casos importados de Chikungunya nos estados do Rio de Janeiro e de São Paulo. Os locais prováveis de infecção foram Índia (Rajasthan) e Indonésia (Sumatra e Jacarta) (ALBUQUERQUE et.al., 2012).

Quatro anos depois, em 2014, durante a Copa do Mundo de Futebol no Brasil, havia muitos turistas no país, e foi quando, provavelmente, o vírus foi introduzido aqui dando início a epidemia, com os primeiros casos relatados no norte e nordeste do país (Halstead, 2015). Então, em setembro foram notificados os primeiros casos autóctones suspeitos de febre de Chikungunya em oito municípios dos estados do Bahia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul e o Distrito Federal (Teixeira, et.al, 2015).

Em 2015, foram registrados 38.332 casos prováveis de febre de Chikungunya, distribuídos em 696 municípios, dos quais 13.236 foram confirmados com taxa de incidência de 18,7 casos/100 mil habitantes, com seis óbitos confirmados, sendo três na Bahia, um em Sergipe, um em São Paulo e um em Pernambuco. A mediana de idade dos óbitos foi de 75 anos (DONALISIO, FREITAS e ZUBEN, 2015; BRASIL, 2015).

Em 2016, entre as semanas epidemiológicas 1 e 52, foram registrados 277.882 casos prováveis de febre de Chikungunya. Após a confirmação da transmissão sustentada do CHIKV no Brasil, em 2017 foram registrados 185.605 casos prováveis de Chikungunya com uma incidência de 90,1 casos/100 mil habitantes. Destes, 151.101 (81,4%) foram confirmados e outros 51.180 casos suspeitos foram descartados (BRASIL, 2017).

Em 2017 a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis de Chikungunya (142.006 casos; 76,5%) em relação ao total do país, sendo a região geográfica que apresentou a maior taxa de incidência: 249,5 casos/100 mil habitantes. O Ceará foi o estado que se destacou em incidência, chegando a 1.271,3 casos/100

mil habitantes, seguido de Roraima (792,3 casos/100 mil hab.) e Tocantins (213,1 casos/100 mil hab) (BRASIL, 2017).

Em 2018 foram notificados 87.687 casos prováveis de Chikungunya no Brasil, com uma incidência de 42,1 casos/100 mil habitantes, destes, 68.962 (78,6%) foram confirmados. No entanto, diferente de 2017, a região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis (52.966 casos; 60,4%). Em seguida, aparecem as regiões Centro-Oeste (13.862 casos; 15,8%) e a região Nordeste (11.287 casos; 12,9%), que aparecia em primeiro lugar em 2017, seguida das regiões Norte (9.315 casos; 10,6%) e Sul (257 casos; 0,3%) (BRASIL, 2018).

1.3.1.3. Cenário da Chikungunya no Ceará

No Ceará, em 2014, foram confirmados os primeiros casos importados de pessoas que viajaram para países com transmissão da doença (República Dominicana, Suriname e Taiti). No ano de 2015, confirmaram-se os dois primeiros casos autóctones, no município de São Gonçalo do Amarante. Em 2016, houve transmissão sustentada de Chikungunya no estado, caracterizando um cenário epidêmico, com 49.516 casos suspeitos, sendo que 63,6% (31.482/49.516) foram confirmados, distribuídos em 80,8% (139/172) dos municípios (SIMIÃO, et AL, 2019).

Em 2017, foram notificados 139.729 casos, com 105.312 confirmados casos. A incidência da doença foi de 1.174,9/100.000 habitantes, com 41 (22,8%) municípios com incidência de mais de 1.000 casos / 100.000 habitantes (SIMIÃO, et al, 2019).

Foram confirmadas 245 mortes por CHIKV no laboratório, 50 em 2016, 194 em 2017 e uma em 2018 (SIMIÃO, et al, 2019).

A faixa etária com a maior concentração de casos foi a de 20 a 59 anos com 66% dos registros, sendo sexo feminino o mais predominante em todas as faixas etárias exceto em menores de 14 anos. Dos casos notificados, 1,9% foram em gestantes, destes, 74,3% confirmaram-se. Foram confirmados 809 casos em crianças com menos de um ano de vida (CEARÁ, 2017).

No estado do Ceará, em 2018, foram notificados 5.217 casos suspeitos de Chikungunya, destes, 27,0% (1.413/5.217) foram confirmados, o que representa uma

redução de 96,2%. No mesmo período apenas um óbito foi confirmado pela doença (CEARÁ, 2018).

Em períodos de circulação endêmica de CHIK a mortalidade devido à sua infecção não parece ser alta, no entanto em períodos epidêmicos a taxa de mortalidade aumenta significativamente. Alguns fatores, como idade, especialmente nos extremos e a presença de doenças crônicas, estão associados ao aparecimento das formas mais graves e ao alto risco da morte. No entanto, ainda existe uma lacuna no conhecimento sobre quais condições aumentar a mortalidade na infecção por CHIKV (FREITAS, et. al, 2017).

Um estudo investigou os fatores de risco para óbito em pacientes com infecção por CHIKV no Ceará em 2016 e 2017. Os achados desse estudo mostraram que os não sobreviventes eram idosos, com predomínio do sexo masculino e com menor escolaridade. A variável raça não influenciou na mortalidade. As manifestações clínicas que predominaram foram vômitos e leucopenia, enquanto havia manifestações mais frequentes entre os sobreviventes: cefaleia, artralgia intensa, mialgia, dor nas costas, exantema e dor retro orbital. As condições crônicas que foram significativamente mais frequentes entre os óbitos foram: hipertensão arterial sistêmica ($p < 0,0001$), diabetes *mellitus* ($p < 0,0001$) e doença renal crônica ($p < 0,0001$). Na análise multivariada, os fatores de risco independentes para morte foram: idade avançada (OR 7,35, $p < 0,0001$), sexo masculino (OR 2,05, $p < 0,0001$), leucopenia (OR 3,18, $p < 0,0001$), vômitos (OR 2,19, $p < 0,0001$) e comorbidades como hipertensão (OR 3,74, $p < 0,0001$), diabetes (OR 3,29, $p < 0,0001$) e doença renal crônica (OR 3,14, $p < 0,0001$) (SILVA JÚNIOR, et.al, 2019)

A capital do Estado, Fortaleza foi a cidade que mais registrou casos e óbitos de Chikungunya nas duas ondas da epidemia. No período 2014 a 2018 foram confirmados em Fortaleza 169 óbitos por Chikungunya, sendo 14,7% (25) no ano de 2016, em 2017 foram 84,7% (144) e em 2018 apenas 0,6% (01) (FORTALEZA, 2019).

Os dados publicados no boletim epidemiológico em 2019, mostram que 53,5% (91/170) dos óbitos por Chikungunya no período 2016 a 2018 foram registrados em pacientes do sexo masculino. Em relação a faixa etária, 85,9% (146/170) das mortes foram em pacientes idosos (60 anos ou mais), com destaque para os grupos entre 70

a 79 (28,8%) e 80 anos e mais (44,1%). A letalidade foi de 11 óbitos para cada 1.000 casos de Chikungunya nos pacientes com 60 anos e mais (146/13.238). Considerando apenas aqueles com 80 anos e mais (75/1.772) sobe para 42,3. A maior severidade que a doença exibe nos pacientes idosos também está expressa na média (74,8 anos) e na mediana de idade (78 anos) dos pacientes que morreram em decorrência da infecção pelo CHIKV, no entanto a publicação não consta se esses pacientes tinham alguma comorbidade como diabetes e hipertensão (FORTALEZA, 2019).

Uma informação importante é o tempo decorrido entre os primeiros sintomas da Chikungunya e o óbito. A publicação mostra que na fase aguda da doença (até o 14º dia) ocorreram 48,8% dos óbitos (83/170). Na fase pós-aguda (15º ao 90º dia) foram registrados 45,3% (77/170) dos óbitos, sendo 33 eventos entre o 15º e 29º dia e 44 entre 30º e 90º dia. Já na fase crônica da doença ocorreram 10 óbitos, representando 5,9% do total de óbitos confirmados. O tempo médio de evolução entre o início dos sintomas e o dia do óbito foi de 15 dias (FORTALEZA, 2019).

2. JUSTIFICATIVA

Embora existam poucos dados na literatura, sabe-se que a infecção por CHIKV piora o controle glicêmico em pacientes diabéticos. Um relato de caso mostrou que um paciente diabético que adquiriu infecção aguda por CHIKV apresentou piora do controle glicêmico e desenvolveu cetoacidose. Diabetes *mellitus* é uma comorbidade importante associada a casos graves de Chikungunya.

Os achados mais importantes em pacientes com hiperglicemia foram piora significativa dos sintomas, o que implica maior morbidade nesses pacientes quando comparados aos pacientes sem diabetes. Além disso, o tempo de melhora dos sintomas foi maior nestes e exigiu mais cuidados intensivos.

Os pacientes diabéticos com CHIKV apresentaram pior controle glicêmico, necessitando de ajustes na terapêutica do DM. Além disso, esses pacientes desenvolveram complicações agudas do diabetes. Entretanto, a fisiopatologia dessa associação permanece desconhecida. Não se sabe se a hiperglicemia altera a virulência da infecção ou se o vírus modifica o metabolismo glicêmico (DE ALMEIDA et.al, 2018).

Uma hipótese que poderia explicar esse mecanismo seria que o CHIKV interrompe o metabolismo de importantes citocinas, enfraquecendo o sistema imunológico. Como mostrado em um estudo, há um defeito ou mau funcionamento do interferon tipo I (IFN-I) em pacientes com diabetes, o que causaria uma diminuição na resposta ao CHIKV e, como resultado, aumentaria as cargas virais e a gravidade da doença (ABRAHAN, et.al, 2015).

A Chikungunya tornou-se um grave problema de saúde pública para o Brasil, especialmente no Nordeste, devido à aspectos como: alta virulência, danos articulares incapacitantes e ao comportamento diferente do que havia sido descrito na literatura, gerando grande número de óbitos e casos com manifestações atípicas.

Durante a epidemia de Chikungunya no Ceará, que teve a sua primeira onda em 2016 e segunda onda em 2017, houve questões que desafiaram os *experts* dessa arbovirose; os casos atípicos e os óbitos alertaram os especialistas para a importância de melhor compreensão dos efeitos sistêmicos da infecção por CHIKV, principalmente em pessoas portadoras de doenças crônicas, idosos e crianças menores de um ano.

Aliado a esses fatores, a percepção de que houve incremento nas mortes por doenças crônicas não transmissíveis, especialmente por DM, precisa ser realmente avaliada, a fim de colaborar para o entendimento científico do impacto de uma infecção por CHIKV nesses pacientes.

Um estudo de caso realizado sobre um paciente porto riquenho que procurou atendimento em St. Louis MO – EUA sugeriu cetoacidose diabética em decorrência da infecção aguda pelo CHIKV. A etiologia para a cetoacidose diabética no paciente foi provavelmente uma infecção aguda com o vírus Chikungunya. Esta foi a sua primeira hospitalização por cetoacidose diabética em 15 anos. Na literatura foi possível identificar que pacientes com diabetes ou outras doenças subjacentes podem estar em maior risco de doença grave e ainda que alguns médicos observaram piora do controle glicêmico em grande número de pacientes com diabetes que apresentaram diagnóstico da infecção pelo CHIKV (STAPLES, HILLS E POWERS, 2015).

As internações e os óbitos por doenças crônicas não transmissíveis, em geral possuem alterações epidemiológicas discretas ao longo dos anos. Quando ocorre uma alteração brusca suspeita-se que haja algum fator "disparador" introduzido na população. O propósito dessa pesquisa é identificar se a infecção prévia pelo CHIKV tem relação com o aumento no número de óbitos por DM no Ceará nos anos de 2016 e 2017.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

- Analisar a associação da infecção pelo Chikungunya (CHIKV) e a mortalidade por Diabetes Mellitus (DM) no Ceará, após ocorrência da epidemia de CHIK em 2016 e 2017.

3.2. ESPECÍFICOS

- Identificar o excesso de mortes por DM ocorridos no Estado do Ceará, considerando o estimado para os anos de 2016 e 2017;
- Descrever os óbitos por DM ocorridos no Ceará em 2016 e 2017 de pacientes que tiveram Chikungunya;
- Analisar os fatores associados aos óbitos por DM nos casos com história recente de Chikungunya.

4. MÉTODOS

A presente Dissertação de Mestrado será apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

O volume está dividido em quatro partes, de forma a atender às exigências do Programa.

A primeira parte é constituída pela introdução, justificativa e objetivos.

A segunda parte constitui-se de um artigo que apresentou os dados preliminares do aumento no número de óbitos por DM durante o primeiro semestre de 2017, coincidindo com o pico da transmissão de Chikungunya no Ceará, publicado na revista da Sociedade Brasileira em Medicina Tropical (B1), com o título: ***Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil?*** (<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0440-2017>).

O terceiro volume se trata de um artigo com o perfil da mortalidade por diabetes *mellitus* e fatores associados ao óbito durante a epidemia de Chikungunya no Nordeste do Brasil, que será submetido à revista científica da área do conhecimento específico **Qualis – A1**.

Ao final, como quarto volume, apresentaremos as considerações finais.

5. RESULTADOS

5.1 O recente aumento de mortes atribuíveis ao diabetes tipo 2 (T2D) está associado ao mais recente surto de Chikungunya em uma grande área epidêmica no Brasil?

5.2 Perfil da mortalidade por diabetes *mellitus* e fatores associados ao óbito durante a epidemia de Chikungunya no Nordeste do Brasil.

5.1 ARTIGO 01

O RECENTE AUMENTO DE MORTES ATRIBUÍVEIS AO DIABETES TIPO 2 (T2D) ESTÁ ASSOCIADO AO MAIS RECENTE SURTO DE CHIKUNGUNYA EM UMA GRANDE ÁREA EPIDÊMICA NO BRASIL?

Autores:

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti [1], Sarah Mendes D'Angelo [2], Daniele Rocha Queiroz Lemos [3], Francisca Kalline de Almeida Barreto [2], André Machado Siqueira [4] e Fabio Miyajima [5], [6]

Instituições:

[1] Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

[2] Pós-graduação em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

[3] Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

[4] Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

[5] Centro de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

[6] Instituto de Medicina Translacional, Universidade de Liverpool. Liverpool, Reino Unido.

RESUMO

Introdução: O vírus Chikungunya (CHIKV) pode influenciar negativamente os resultados em pacientes com condições pré-existentes. Investigamos a associação entre o recente surto de CHIKV e o aumento de mortes atribuíveis ao diabetes tipo 2 (DT2). **Métodos:** As médias mensais de mortes atribuíveis a DT2 entre 2001 e 2016 foram determinadas e comparadas com os dados equivalentes de 2017 e o recente surto de CHIKV. **Resultados:** O surto de CHIKV atingiu o pico em abril de 2017, com 4.394,4 casos/100.000 habitantes, enquanto as mortes atribuíveis a DT2 no mesmo período aumentaram 35,2%. **Conclusões:** as mortes atribuíveis a DT2 aumentaram significativamente em comparação com os dados anteriores, que se sobrepuseram à incidência de CHIKV. A fisiopatologia dessa associação merece mais investigações.

Palavras-chave: Chikungunya, Diabetes, Arbovírus, Mortes

Semelhante à maioria dos países em desenvolvimento, a prevalência de diabetes tipo 2 (DT2) no Brasil tem aumentado continuamente, com prevalência de 10,3% em 2012¹. Pacientes com diabetes correm maior risco de desenvolver complicações clínicas após infecções (por exemplo, tuberculose e melioidose), aumentando significativamente a carga existente nos sistemas de saúde nos países de baixa e média renda². Várias infecções interagem com o DT2, comprometendo o metabolismo da glicose, agravando as condições do paciente e levando ao aumento da mortalidade³. Mais de três quartos dos pacientes com DT2 vivem em países em desenvolvimento³, onde muitas infecções são endêmicas. Uma revisão recente sobre a interação DT2 com infecções negligenciadas, apesar de apresentar evidências de efeito prejudicial da infecção pela dengue, não conseguiu identificar nenhuma literatura sobre as consequências da Chikungunya (CHIKV)³.

A CHKV foi descrita pela primeira vez em 1952 no sul da Tanzânia⁴. No Brasil, durante as épocas epidêmicas de 2016 e 2017, foram relatados mais de 300.000 casos, o que de fato representa um eufemismo significativo, pois os testes de diagnóstico não estão disponíveis universalmente, principalmente em regiões remotas. No mesmo período, 300 mortes atribuíveis foram confirmadas e, embora o risco de morte tenha sido estimado em aproximadamente 1: 1.000 casos⁵, o número de mortes reais decorrentes de CHKV é mais provável, pois o sub diagnóstico de infecções por CHKV⁶ afetou diretamente na avaliação de óbitos por causas indiretas^{7,8,9}. No estado Federal do Ceará, na grande região nordeste do Brasil, os primeiros casos ocorreram em 2015, culminando com um grande surto em 2017, onde a incidência foi superior a 1.460,6 casos por 100.000 habitantes, com 150 mortes confirmadas atribuíveis. A idade média de morte desses indivíduos foi de 77 anos, um segmento populacional que exhibe inerentemente uma maior prevalência de doenças metabólicas como o DT2.

Dado que o CHKV pode influenciar negativamente o metabolismo em pacientes com DT2 e perturbar ainda mais a homeostase da glicose, buscamos investigar, por uma abordagem ecológica, a associação entre um surto de CHKV e um recente aumento no número de mortes atribuíveis ao DT2 na mesma área.

Determinamos o número médio histórico de óbitos mensais atribuídos ao DT2 (CID10: E10-E15) entre 2001 e 2016 no Estado do Ceará.

Em seguida, comparamos esses números com:

a) os respectivos valores mensais para 2017

b) os números mensais de incidência de CHKV no estado em 2017

Entre 2001 e 2016, a média mensal histórica de mortes atribuíveis a de DT2 foi 154 e permaneceu geralmente estável ao longo dos anos com pequena variabilidade sazonal. Por outro lado, durante a temporada de surtos de CHKV em 2017, o número de mortes atribuíveis a DT2 aumentou 35,2% em abril de 2017, quando comparado com os dados históricos. Esse aumento coincidiu com o pico de incidência de CHKV, com 4.394,4 casos registrados por 100.000 habitantes no mesmo mês.

Considerando apenas os primeiros 6 meses do ano atual, a incidência de CHIKV aumentou significativamente 17,95% (173 mortes) em comparação com os dados históricos (Figura 1).

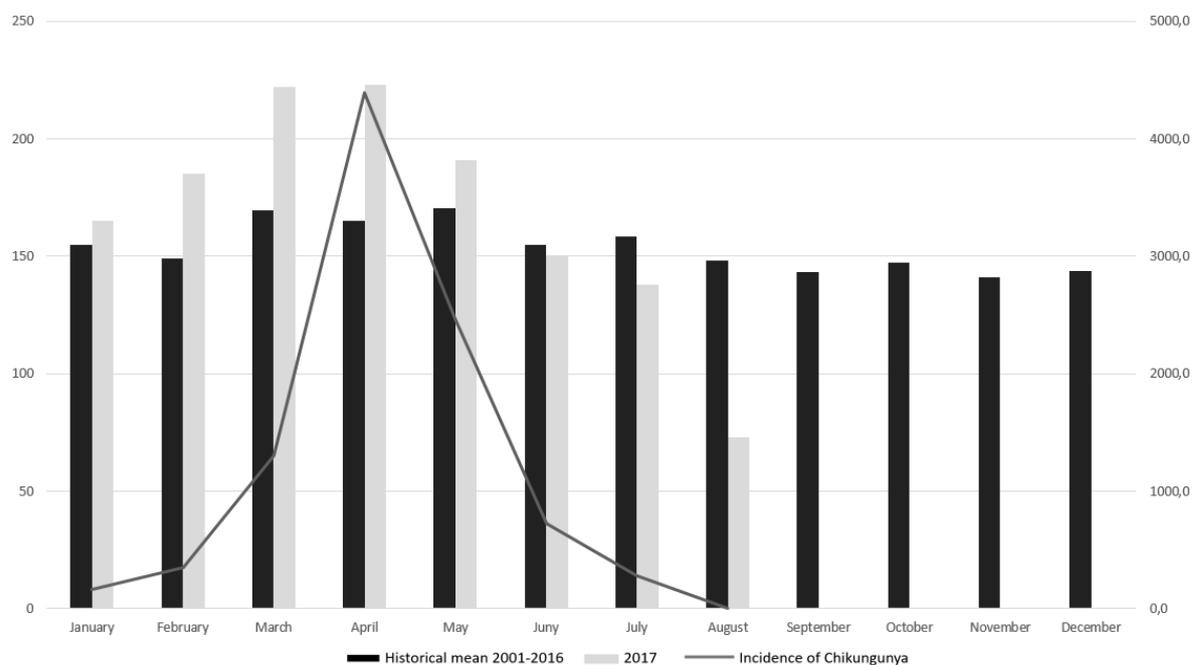
É provável que esses números sejam subestimados, pois as estatísticas de 2017 ainda estão sendo computadas. Um aumento repentino no número de mortes atribuídas a uma doença crônica não transmissível nos levou a conjecturar a manifestação de um fator desencadeante agudo com o surto de CHKV como um elemento importante. Relatos que documentam a progressão de pacientes com DT2 em direção à cetoacidose diabética, uma condição com risco de vida, foram encontrados após a infecção pelo CHKV¹⁰ em indivíduos que tiveram necessidade de aumentar a medicação antidiabética¹¹ e em outros pacientes com CHKV grave que necessitavam de hospitalização^{12,13}. Nosso estudo destaca a necessidade de investigações completas de causas secundárias, devido ao fato de a incidência de CHKV estar aumentando em todo o mundo e suas consequências ainda não estarem totalmente esclarecidas.

Com a presença de plausibilidade biológica, a fisiopatologia dessa associação permanece ilusória, piorando o metabolismo da glicose ou o diabetes pode modificar o curso da infecção. Uma hipótese provável é que o CHKV desregule o equilíbrio das citocinas principais, debilitando um sistema imunológico já vulnerável. Por exemplo, o mau funcionamento da resposta do interferon tipo I em pacientes com DT2 pode dificultar a resposta ao CHKV, levando a um aumento da carga viral e gravidade da doença¹⁴. No entanto, as mortes atribuíveis à DT2 são difíceis de associar à incidência de CHKV devido a diferenças interindividuais substanciais na progressão da doença por CHKV e à complexidade inerente de investigar uma doença imprevisível que afeta amplamente os idosos¹⁵. Outra complicação está relacionada à infecção pelo CHKV, que leva a sintomas osteomusculares crônicos em aproximadamente 50% dos casos,

que são frequentemente tratados com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou glicocorticoides, cujo uso contínuo tem sido associado ao agravamento da DT2.

Investigações abrangentes sobre as interações entre a infecção pelo CHKV e a progressão do DT2 são fundamentais para estabelecer uma agenda estratégica e promover ações para 1) elucidar a base mecanicista dessa associação; 2) aprimorar protocolos de gerenciamento para indivíduos em risco; 3) avaliar complicações visuais e renais decorrentes do agravamento da DTM; 4) administração do uso racional de corticosteroides e AINEs; e 5) avaliar o impacto e os custos econômicos do DT2 nas zonas endêmicas do CHKV.

Figura 9. Média histórica de mortes atribuíveis a DT2 por mês civil (2001-2016) versus dados correspondentes de 2017 até agosto* e incidência de infecção pelo vírus CHIKV no mesmo período no Estado do Ceará.



*Coleta de dados para mortes atribuíveis a DT2 realizadas até meados de agosto de 2017.

REFERÊNCIAS

1. Bertoldi AD, Kanavos P, França GV, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC, Ferrario A, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Global Health*. 2013;9(62):1-12.
2. Korbel L, Spencer JD. Diabetes Mellitus and Infection: An Evaluation of Hospital Utilization and Management Costs in the United States. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):192-5.
3. Crevel RV, Vijver SV, Moore DAJ. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):457-68.
4. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis*. 2017; 58:69-76.
5. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211-27.
6. Freitas A, Zuben APB, Cavalcanti LPG, Donalísio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *Plos Currents*. 2017; 1:1-13.
7. Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):585-9
8. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):412-5.
9. Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):337-8.
10. Tolokh I, Laux T, Kim D. Case Report: A Case of Diabetic Ketoacidosis Following Chikungunya Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(2):401-3.
11. Jean-baptiste E, Oettingen JV, Larco P, Raphaël F, Larco, NC, Cauvin MM, et al. Chikungunya Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Double Negative Impact. *Am J Trop Med Hyg*, 2016;95(6):1345–50.
12. Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis*. 2016; 48:78-80.

13. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(3):1-6.
14. Summers KL, Marleau AM, Mahon JL, Mcmanus R, Hramiak I, Singh B. Reduced IFN-alpha secretion by blood dendritic cells in human diabetes. *Clin Immunol*, 2006;121(1):81-89.
15. Cavalcanti LPG, Freitas ARR, Brasil P, Cunha RV. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):583-85.
16. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(30):1-6.

5.2 ARTIGO 2

Mortality increased of *Diabetes Mellitus* during the Chikungunya outbreak in Brazil: main causes and associated factors

Authors

Sarah Mendes D'Angelo¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7756-2069>), Daniele Rocha Queiroz Lemos² (<https://orcid.org/0000-0003-2687-3785>), Ana Rita Paulo Cardoso³ (ORCID), Josafa do Nascimento Cavalcante Filho³ (<https://orcid.org/0000-0003-0695-3673>), Francisca Kalline de Almeida Barreto¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9767-7154>), Larissa Araújo Fortunato⁴ (<https://orcid.org/0000-0001-6695-0365>), André Ricardo Ribas Freitas⁵ (<http://orcid.org/0000-0003-0291-7771>), Aluno de IC 1, Aluno de IC 2, Laura Girão Lopes² (<https://orcid.org/0000-0002-7334-1370>), Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti^{2,4} (<https://orcid.org/0000-0002-3440-1182>)

Affiliations

1. Post-Graduate student in Public Health, Federal University of Ceará (UFC), Brazil.
2. Christus University Center (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brazil.
3. Secretaria de saúde do Ceará (SESA-CE), Fortaleza, CE Brasil.
4. Program in Public Health, Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil.
5. São Leopoldo Mandic Faculty, Campinas, SP, Brazil.

Corresponding author

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti. Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. e-mail: pamplona.luciano@gmail.com

Declaration of conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

Jeane Leandro Dias and Lindélia Sobreira Coriolano for help to clean the database and perform Reclink. LPGC is recipient of the fellowship for research productivity

granted by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq/Brazil).

Financial support

This work was partially supported by the Network of Clinical and Applied Research into Chikungunya (REPLICK) through funds from the Department of Science and Technology (DECIT), Brazilian Ministry of Health; by the National Council for Scientific and Technological Development; and by FUNCAP.

RESUMO

Introdução: a *Diabetes Mellitus* (DM) é um grave problema de saúde pública sendo a causa de mortes prematuras, principalmente quando associada a infecções que levam ao descontrole glicêmico.

Objetivo: descrever a ocorrência de óbitos por DM durante epidemia de Chikungunya nos anos de 2016/2017 no Ceará, Brasil e seus fatores associados.

Métodos: foi realizado um estudo ecológico, transversal utilizando dados secundários de óbitos por *Diabetes Mellitus* ocorridos no estado do Ceará, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 e que tiveram, ou não, infecção recente de Chikungunya. Foram utilizados dados provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Brasil (SIM) e do Sistema de Informação de Doenças de Notificação do Brasil (SINAN). Utilizou-se o *linkage* probabilístico, por meio do software *Reclink* para o pareamento das informações e identificação do mesmo indivíduo nas diferentes bases de dados.

Resultados: foram registrados 116.252 óbitos por todas as causas, sendo que 6.638 (5,7%) tinham DM como causa básica ou intermediária. No mesmo período, foram confirmados 109.783 casos de Chikungunya. Identificamos 68 óbitos (pares perfeitos) com causa básica ou intermediárias de óbito como DM e que tiveram infecção recente por Chikungunya. Temporalmente houve relação entre o pico de ocorrência da epidemia de CHIK e maior número de óbitos por DM. O tempo médio entre o início dos sintomas e o óbito foi de 119 dias, com mediana de 63 dias. Predominaram os casos no sexo masculino (61,3%) e com >80 anos (29,4%). Ter tido Chikungunya aumentou em 4,4 vezes (IC95%:3,8-5,8; p=0,000) a chance de evoluir para o óbito entre os pacientes diabéticos em 2017. Ser do sexo masculino foi associado a maior chance de evolução para óbito (OR=2,0; IC95%:1,23-3,22). O mesmo ocorreu com os maiores de 70 anos (OR=4,09; IC95%:2,51-6,65) e com quem tinha até sete anos de estudo (OR=9,76; IC95%:3,39-28,11; p=0,000). **Conclusão:** pessoas com DM e que foram expostas ao CHIKV, tiveram chance maior de evoluir para o óbito, provavelmente por dificuldade do controle glicêmico e complicações da CHIK causados pelo DM.

Palavras-chave: Vírus Chikungunya, *Diabetes Mellitus*, Epidemias, Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A *diabetes mellitus* (DM) é uma desordem metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crônica (DIABETES CARE, 1997), no qual o tipo 2 é predominante em cerca de 90% dos casos. Em decorrência dessa doença podem ocorrer complicações agudas e crônicas, sendo as primeiras a hipoglicemia, o estado hiperosmolar e a cetoacidose diabética. Já as complicações crônicas são descritas como micro e macrovasculares, acometem múltiplos sistemas, como oftalmológico, renal, cardiovascular e neurológico, e podem trazer inúmeras disfunções. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020)

A prevalência de diabetes aumentou substancialmente de 151 milhões de casos no ano 2000 para 382 milhões em 2013. O nono relatório da *International Diabetes Federation* (IDF, 2019) estimou que 425 milhões de pessoas de 20 a 79 anos, em todo o mundo, tenham DM. A prevalência na população mundial poderá passar de 8,8% para 9,9%, no mesmo período (IDF, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a hiperglicemia é o terceiro fator causador de mortalidade prematura. Há evidências de que essa hiperglicemia possa estar relacionada com o maior risco de complicações causadas diversas infecções (WHO, 2013; JEON, MURRAY, 2008), embora os mecanismos exatos não sejam completamente compreendidos. Além disso, uma possível explicação seria que diabéticos que adquirem doenças infecciosas podem apresentar piora do controle glicêmico, bem como manifestações clínicas mais graves das doenças infecciosas (DUNACHIEA, CHAMNAND, 2018). Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a ocorrência de óbitos por DM durante epidemia de Chikungunya nos anos de 2016/2017 no Ceará, Brasil, e analisar os fatores associados a esses óbitos.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico, transversal, utilizando dados secundários sobre o Estado do Ceará, entre os anos de janeiro de 2016 e dezembro de 2017, provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Brasil (SIM) e do Sistema de Informação de Doenças de Notificação do Brasil (SINAN).

Área do estudo

O Ceará é um estado localizado na região Nordeste do Brasil, com área de 148.894 km², e 184 municípios. Sua população é estimada em 9.075.649 habitantes (IBGE, 2019) e com PIB *per capita* de R\$ 15.437,75 (IBGE, 2019a; IPECE, 2018). Tem clima semiárido e tropical úmido, e a urbanização acelerada oferece condições favoráveis para a reprodução do mosquito *Aedes aegypti* (Oliveira *et al*, 2019; Enslin *et al*, 2020).

População de estudo

Foram selecionados a participar do estudo indivíduos do Ceará que tinham informação sobre casos confirmados de Chikungunya ocorridos entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 extraídos do SINAN. E indivíduos que tinham informação sobre óbitos por DM ocorridos no mesmo período registrados no SIM. Esses dados estavam disponíveis na Secretaria de Saúde do Ceará e foram extraídos em setembro de 2018.

Considerando a indisponibilidade de estudos recentes que estimem a prevalência de DM no Ceará, assumimos os dados relativos ao ano de 2018 na capital, a cidade de Fortaleza, de 9,5% de prevalência de DM em ≥ 18 anos de idade (VIGITEL, 2018). Multiplicando esse valor pela população do estado estimamos em 556.599 pessoas vivendo com DM no Ceará, no período de estudo. Esse dado foi utilizado para realizar a análise de chance de indivíduos morrerem após adquirir CHIK.

Para identificar as pessoas com DM que tiveram CHIK e evoluíram para o óbito, com menção da doença na Declaração de Óbito (DO), foi realizado um *linkage* probabilístico cruzando as informações das mortes por DM, com os casos confirmados de CHIK, ocorridos em 2016 e 2017. Considerou-se também os casos de CHIK que constava DM na ficha de investigação do SINAN, como comorbidade, mas que não evoluíram para o óbito.

1º passo: foi realizado um *linkage* probabilístico utilizando o software *Reclink*[®] para o pareamento das informações e identificação do mesmo indivíduo nos dois bancos (SINAN e SIM). Para esse pareamento foram necessárias pelo menos duas variáveis similares, sendo utilizadas as variáveis nome e sobrenomes, nome da mãe, data de nascimento e sexo. Foram incluídas todas as pessoas que apareceram em ambos os bancos como resultado desse primeiro *linkage* (possíveis pares) (Figura 1).

2º passo: na segunda etapa, todos os pares encontrados foram analisados individualmente para minimizar a chance de duplicidades ou pares não reais, confrontando as seguintes variáveis: data de nascimento, município de residência, endereço e nome do pai, sendo estabelecidos os pares reais.

3º passo: foi realizado um segundo *Reclink*, com o objetivo de identificar, entre os óbitos ocorridos no Ceará em 2016 e 2017, os possíveis pacientes que tinham DM mencionada na ficha de investigação de CHIK (Figura 2).

No primeiro pareamento entre os dois bancos identificamos 125 pares de pessoas que tiveram Chikungunya prévia e morreram de DM, sendo registrado na Declaração de Óbito (DO). Após a análise individual destes pares, foram identificados 32 que não eram pares verdadeiros por não apresentarem a mesma data de nascimento, distintos municípios de residência, endereços e/ou nome do pai discordantes. Em seguida, foram excluídos outros 25 pares por inconsistência de dados. Desta forma, foram identificados 68 óbitos (pares perfeitos) com causa básica ou intermediárias de óbito como DM e que tiveram infecção por Chikungunya (Figura 1).

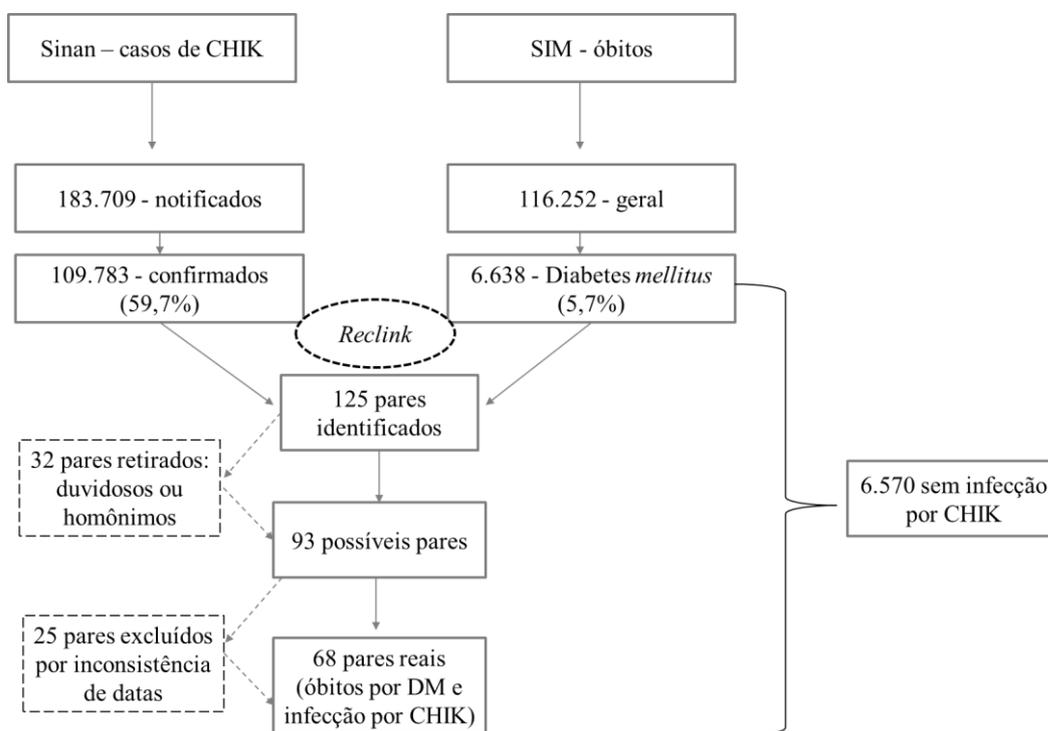


Figura 10. Fluxograma da coleta, pareamento e análise dos dados, identificação dos casos de Chikungunya que evoluíram para o óbito por DM

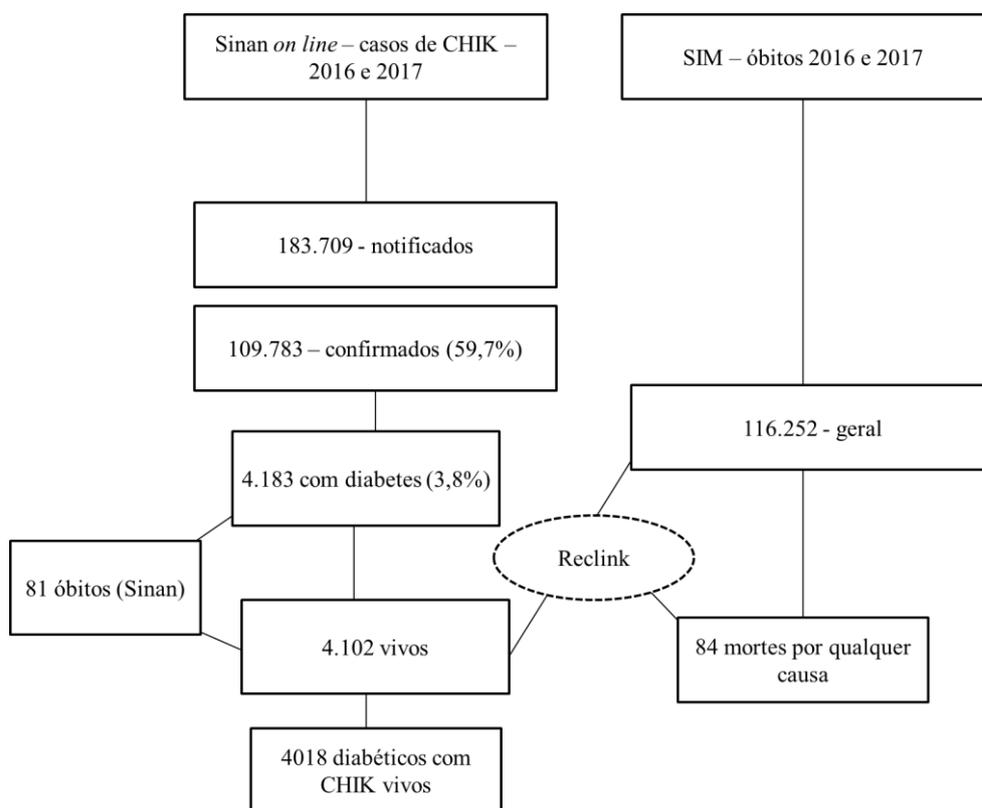


Figura 11. Fluxograma da coleta, pareamento e análise dos dados, identificação dos diabéticos dentre os casos de Chikungunya que não evoluíram para o óbito

Análise Estatística

A mortalidade por DM e a incidência de CHIK foram avaliadas mensalmente por meio de gráfico. A presença (sim e não) de infecção prévia infecção por Chikungunya em pessoas que foram à óbitos por DM foi descrita de acordo com as características sociodemográficas por meio de frequências absolutas e relativas. Adicionalmente, os óbitos por DM em indivíduos com CHIK, de acordo com aspectos sociodemográficos, sintomas e condições pré-existentes também foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas. As magnitudes das associações entre as características sociodemográficas, sintomas e condições pré-existentes com os óbitos por DM, em indivíduos com e, sem infecção prévia por CHIK, bem como infecção prévia por CHIK em indivíduos que foram a óbito por DM, foram mensuradas por meio da estimativa do *odds ratio*, considerando p-valor <0,05 e um intervalo de confiança de 95%.As

análises estatísticas foram realizadas no programa Stata 15.0 (*Stata Corporation, College Station, United States*).

Aspectos éticos

Este estudo seguiu os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos da Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, por meio do CAAE nº 96888818.3.0000.5054.

RESULTADOS

Observamos uma maior ocorrência de óbitos por DM nos meses em que a incidência de Chikungunya foi mais elevada, principalmente no ano de 2017, evidenciando uma relação espaço-temporal importante (Figura 3).

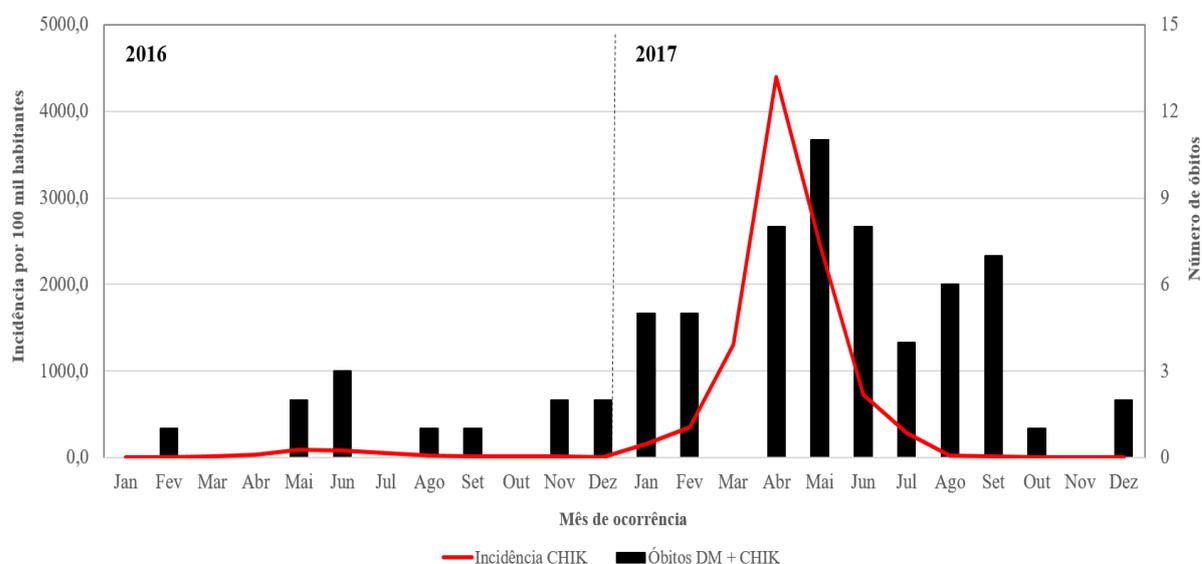


Figura 12. Distribuição temporal dos óbitos por DM e incidência de Chikungunya, Ceará, 2016 e 2017

Os óbitos foram registrados em 32(17,4%) dos 184 municípios do Ceará, com destaque para capital do estado (11 casos). Destes, a maior parte (76,5%) ocorreu em ambiente hospitalar, em leitos de terapia intensiva. Os sintomas mais frequentes relatados durante o episódio de CHIK foram febre (91,2%), seguido da artralgia (79,4%), mialgia (66,3%) e cefaleia (63,2%). A mediana de tempo entre o início dos sintomas da CHIK e a data do óbito foi de 63 dias (1ºquartil=15 a 3ºquartil=182). Esse tempo variou, mas seguiu uma tendência de diminuição com o aumento da idade, sendo de 76 (1ºquartil=17 a 3ºquartil=146) dias para pessoas com até 55 anos de idade, de 64 (1ºquartil=37 a 3ºquartil=181) dias para aqueles entre 55 e 75 anos e; de 28 (1ºquartil=9 a 3ºquartil=469) dias para aqueles com mais de 75 anos. Quando estratificado por sexo e independentemente da idade, o intervalo de tempo entre o início dos sintomas de CHIK e o óbito por DM foi menor para as mulheres (117 dias), quando comparada aos homens (121 dias). A idade média dos óbitos foi de 70,9

(dp=13,2) anos. Predominaram os óbitos na faixa etária de > 70 anos (57,3%), do sexo feminino (57,4%), pardas (69,1%), casadas (38,8%) e < 4 anos de estudo (55,9%). Dentre os óbitos de pacientes com infecção por CHIK, 40,7% teve DM como causa básica e 59,5% como causa intermediária. Ter tido Chikungunya aumentou em 4,4 vezes (IC 95%= 3,8–5,8) a chance de evoluir para o óbito entre os pacientes com DM, durante a epidemia de 2017.

Não houve diferença significativa, entre ter tido CHIK ou não, para idade e sexo em pessoas que evoluíram para óbito por DM. Ter escolaridade de 1 a 7 anos apresentou chance maior de infecção por a CHIK em pessoas que evoluíram para óbito por DM (OR 23,9; IC95%=8,94 – 63,70) (Tabela 1).

Tabela 1. Associação entre características socio-demográficas e infecção prévia por Chikungunya em pessoas que evoluíram para óbitos por *Diabetes Mellitus*, no Ceará, 2016/2017

Variáveis	Óbitos por <i>Diabetes Mellitus</i>				OR	IC	p-valor
	CHIK(+) (68)		CHIK(-) (6570)				
	N	%	N	%			
Faixa etária							
< 70 anos	29	42,6	2254	34,4	0,70	0,433-1,39	0,150
≥ 70 anos	39	57,4	4316	65,6			
Sexo							
Feminino	38	55,9	3761	57,2	1,12	0,69-1,81	0,639
Masculino	30	44,1	2809	42,8			
Raça/cor							
Parda	47	69,1	4342	66,7	0,90	0,54-1,51	0,688
Outras	21	30,9	2157	33,3			
Escolaridade							
Nenhuma	7	23,5	127	2,2		1	

1 a 7 anos	10	51,5	4330	71,2	23,9	8,94-63,70	<0,001
> 7 anos	4	25,0	1618	26,6	22,3	6,44-77,18	<0,001

Quando analisamos as pessoas que tiveram infecção prévia de CHIK e que foram a óbito por DM, ser do sexo masculino foi associado a maior chance de evolução para óbito (OR=2,0; IC95%: 1,23-3,22). O mesmo ocorreu com os maiores de 70 anos (OR=4,09; IC95%: 2,51–6,65) e ter 7 anos ou mais de estudo (OR=9,76; IC95%: 3,39 – 28,11). A presença de febre, mialgia, cefaleia, exantema, náusea, dor nas costas, artrite e dor retroorbital se mostraram como fatores de proteção para óbito por DM em pessoas com infecção prévia por CHIK ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Associação das características socio-demográficas, sintomas e condições pré-existentes com óbito por Diabetes *Mellitus* em pessoas com infecção prévia de CHIK, no Ceará, 2016/2017

Variáveis	CHIK		OR	IC	p-valor
	Óbito por DM (+)(68)	Óbito por DM (-) (4018)			
Sexo					
Feminino	38	2828	2,00	1,23-3,22	0,006
Masculino	30	1190			
Faixa etária					
< 70 anos	29	3128	4,09	2,51-6,65	<0,001
≥ 70 anos	39	890			
Raça/cor					
Parda	47	2851	0,61	0,36-1,02	0,056
Outras	21	771			
Escolaridade					
Nenhuma	12	162		1	
1 a 7 anos	31	542	1,30	0,65-2,58	0,461
> 7 anos	5	659	9,76	3,39-28,11	<0,001

Sintomas					
Febre	62	3747	0,75	0,32-1,74	0,498
Mialgia	45	3199	0,50	0,30-0,83	0,006
Cefaleia	43	3180	0,45	0,28-0,75	0,001
Exantema	7	1389	0,22	0,10-0,48	<0,001
Vômito	13	925	0,79	0,43-1,45	0,448
Náusea	15	1811	0,34	0,19-0,61	<0,001
Dor nas costas	18	2414	0,24	0,14-0,41	<0,001
Conjuntivite	3	349	0,48	0,15-1,55	0,277
Artrite	17	1673	0,47	0,27-0,81	0,006
Artralgia	54	3271	0,88	0,49-1,59	0,675
Petéquias	3	505	0,32	0,10-1,02	0,041
Leucopenia	1	171	0,34	0,05-2,43	0,368
Dor retroorbital	4	944	0,20	0,07-0,56	<0,001
Doença pré-existente					
Doença autoimune	1	185	0,31	0,04-2,24	0,372
HAS	21	2572	0,25	0,15-0,42	<0,001
Doença renal	1	218	0,26	0,04-1,88	0,268

DISCUSSÃO

Observamos que indivíduos diabéticos que tiveram Chikungunya apresentaram aumento importante na chance de morrer de DM. Além disso, em pessoas que evoluíram para óbito por DM, ter escolaridade de 1 a 7 anos apresentou chance maior de infecção por a CHIK. Quando analisamos as pessoas que tiveram infecção prévia de CHIK ser do sexo masculino, ter 70 anos ou mais e 7 anos ou mais de estudo foram associados a maiores chances de evolução para óbito por DM. Contudo, a presença de sintomas clássicos de infecção por CHIK (mialgia, cefaleia, exantema, náusea, dor nas costas, artrite e dor retroorbital) se mostraram como fatores de proteção para óbito por DM.

Estudo prévio identificou que o DM pode alterar a resposta imune no caso de infecção por CHIKV (de ALMEIDA, et. al, 2018). Outro estudo com 169 pacientes infectados com CHIKV mostrou que a presença de diabetes contribuiu para piora dos sintomas e alterações no estado glicêmico. Adicionalmente, alterações no tratamento medicamentoso, mesmo naqueles tratados com insulina, esteve presente em aproximadamente 40% dos casos. Observaram mudanças nas taxas metabólicas de glicose em pacientes com CHIK, sugerindo que a infecção por Chikungunya desequilibra o controle glicêmico (JEAN-BAPTISTE, et.al, 2016). Esse mecanismo molecular subjacente à infecção por CHIK, em pacientes com DM, é o que pode determinar o início da tempestade de citocinas encontrada em pacientes graves e isso precisa ser investigado em estudos clínicos prospectivos. Em pacientes graves com COVID-19, por exemplo, os monócitos e macrófagos foram as células imunes mais enriquecidas nos pulmões e parecem ter um papel central na patogenicidade da doença. Essas células adaptam seu metabolismo após a infecção e se tornam altamente glicolíticas, o que facilita a replicação do SARS-CoV-2, tornando os pacientes diabéticos mais susceptíveis a evolução para COVID-19 grave (ALESSANDRO et al, 2020).

Mais da metade dos óbitos ocorreram em pessoas com mais de 70 anos de idade. Estudo de Freitas e colaboradores (2018) identificou um excesso de 1.310 mortes concomitantes ao pico da epidemia de Chikungunya de 2014 em Porto Rico. Na ocasião não foi encontrada nenhuma ocorrência substancial de dengue, gripe ou leptospirose, reforçando a possibilidade de que Chikungunya possa estar associada etiologicamente com essas mortes. Embora a faixa etária mais cometida tenha sido em maiores de 70 anos, uma proporção significativa de mortes ocorreu em pessoas de 24 a 55 anos de idade, mostrando que as mortes associadas à Chikungunya não são exclusivas de pessoas idosas.

Identificamos a presença de hipertensão arterial sistêmica em um terço dos casos identificados, no entanto esta comorbidade sugeriu ser um fator de proteção para a evolução ao óbito (OR=0,25; IC95%:0,15-0,42). Um estudo publicado em 2016, demonstrou que a associação entre Chikungunya e diabetes sugere que a condição clínica se deteriorou para pacientes quando outras comorbidades estavam presentes. O diabetes mellitus foi a segunda comorbidade mais citada após a hipertensão arterial

(CROSBY et. al, 2016) em pacientes que tiveram agravamento do quadro clínico; no entanto, o diabetes foi encontrado como uma das principais comorbidades associadas à maior gravidade dos sintomas do CHIK. Além disso, também está associado a maior taxa de hospitalizações (RR: 1,39; IC95%:1,06-1,84). As causas mais comuns dessas hospitalizações foram: presença de sinais vitais instáveis, como taquicardia; um aumento no número de resultados laboratoriais anormais, como leucocitose; lesão renal aguda e anormalidades de enzimas hepáticas (BORGHERIN et al., 2007).

Nossa casuística apontou que 75% dos pacientes com DM que tiveram CHIK precisaram de UTI. Por outro lado, há evidências de que a maioria dos pacientes com CHIK aguda que necessitavam de cuidados intensivos tinham comorbidades pré-existentes, incluindo diabetes mellitus (CROSBY et. al, 2016).

Esse estudo tem como principal limitação o desenho transversal, com ausência de informação a nível individual, o que impossibilita inferir causalidade. Entretanto, é o primeiro estudo que investigou essa associação em uma população do Nordeste Brasileiro, local de grande ocorrência de infecção por CHIK, contribuindo para o estado da arte.

Ressaltamos a importância da realização de estudos de longitudinais para melhor elucidar este mecanismo causal.

Recomendamos que durante epidemias de Chikungunya os profissionais de saúde que manejam pacientes com *diabetes mellitus* se mantenham atentos para descompensação da glicemia sem nenhuma causa aparente e para que possam intervir precocemente para prevenir o agravamento da doença e consequentemente óbito.

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Diabetes Care. Standards of Medical Care in diabetes—2020 Volume 43, Supplement 1, January 2020

GROSS et al. DM: Diagnóstico e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 1 Fevereiro 2002

BARBOSA J. H. P.; OLIVEIRA S. L.; SEARA L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. Rev. Nutr., v.22, n.1, p.113-24, 2009.

WHO. World Health Organization. Chikungunya: Notas descritivas. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/> [Updated April 2016; accessed 29.06.16].

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas> acessado em 10 de outubro de 2017

_____. IDF. Diabetes Atlas. sixth. Brussels: International Diabetes Federation; 2013

_____. IDF. Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017

DUNACHIEA, Susanna; CHAMNAND, Parinya. The double burden of diabetes and global infection in low and middleincome countries. Trans R Soc Trop Med Hyg 2019; 113: 56 –64 doi:10.1093/trstmh/try124 Advance Access publication 4 December 2018

Jeon CY, Murray MB (2008). O diabetes mellitus aumenta o risco de tuberculose ativa: uma revisão sistemática de 13 estudos observacionais. PLoS Med 5 (7): e152. doi: 10.1371 / journal.pmed.0050152

IBGE. Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceara, IPECE. IPECEDATA. Sistema de Informações Geossocioeconômicas do Ceará. Anuário estatístico. Disponível em: <http://ipecedata.ipece.ce.gov.br/ipece-data-web/module/anuario.xhtml>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE. Descrição dos estados e municípios brasileiros. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/panorama>

Oliveira R.M.A.B, Araújo F.M.C, Cavalcanti L.P.G.C. Entomological and epidemiological aspects of dengue epidemics in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2001-2012. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Jul 11];27(1):e201704414. Available from: http://www.scielo.br/pdf/ress/v27n1/en_2237-9622-ress-27-01-e201704414.pdf. doi: 10.5123/S1679-49742018000100014

Enslin AW, Neto ASL, Castro MC. Infestation measured by *Aedes aegypti* larval surveys as an indication of future dengue epidemics: an evaluation for Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, traa021, <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa021>

De Almeida, F.K, JR Montenegro, R.M, Fernandes, V.O, Oliveira, R, Batista, L.A.A, Hussain, A. Cavalcanti, L.P.G. Chikungunya and diabetes, what do we know? *Diabetol Metab Syndr*, 2018

Tolokh, Illya; Laux, Timothy; and Kim, Daniel. "Case report: A case of diabetic ketoacidosis following chikungunya virus infection." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.93,2. 401-403. (2015). https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/4810

Freitas A, Zuben APB, Cavalcanti LPG, Donalísio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *Plos Currents*. 2017; 1:1-13.

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Infecções atípicas pelo vírus Chikungunya: manifestações clínicas, mortalidade e fatores de risco para doenças graves durante o surto de 2005-2006 na reunião. *Infecção por Epidemiol*. 2009; 137: 534–41.

Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec Net al (2007). Outbreak of chikungunya in Reunina island: ceded a clinical work in toryres in 157 pat of adults.*Clem infectarDis* 44: 1401-1407. doi: 10.1086 / 517537.

Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Serious manifestations of the chikungunya virus in critically ill patients during the Caribbean outbreak, 2013-2014. *Int J Infect Dis*. 2016; 48: 78–80.

Alessandro e Vieira, Pedro, níveis elevados de glicose favorecem a infecção por Sars-Cov-2 e a resposta de monócitos através de um eixo dependente de Hif-1 α / Glicólise. CELL-METABOLISM-D-20-00621. Disponível no SSRN:<https://ssrn.com/abstract=3606770> ou <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3606770>

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Esse estudo identificou fortes indícios da associação entre a infecção pelo vírus Chikungunya e o óbito em pacientes diabéticos, utilizando análise temporal e de associação estatística. Encontramos um aumento de até 35,2% no número de óbitos por DM temporalmente associados ao pico epidêmico de Chikungunya no Ceará nos anos de 2016 e 2017. Portanto podemos concluir que a ocorrência da epidemia por Chikungunya contribuiu para o aumento do número de mortes entre os pacientes diabéticos. Esse aumento no número de óbitos por DM foi mais expressivo nos meses em que a epidemia de CHIK estava no pico de transmissão. O incremento de óbitos 32,5% no mês de abril de 2017, quando a incidência de Chikungunya alcançou o maior registro. Ter sido exposto ao vírus Chikungunya aumentou em 4,4 vezes (IC= 3,8 – 5,8; p=0,000) a chance de evoluir para o óbito entre os pacientes diabéticos em 2017. O tempo transcorrido entre a exposição à Chikungunya e o óbito foi 28 dias para pacientes com mais de 75 anos de idade. Há piora no controle glicêmico de pacientes diabéticos que se expõem ao vírus Chikungunya.

Recomendamos que durante epidemias de Chikungunya os profissionais de saúde que manejam pacientes com *diabetes mellitus* se mantenham atentos para descompensação da glicemia sem nenhuma causa aparente e para que possam intervir precocemente para prevenir o agravamento da doença e consequentemente óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM R, MUDALIAR P, JALEEL A, SRIKANTH J, SREEKUMAR E. **High throughput proteomic analysis and a comparative review identify the nuclear chaperone, nucleophosmin among the common set of proteins modulated in chikungunya vírus infection.** J Proteom. 2015;120:126–41.

ABREGÚ A.V, CARRIZO T.R, DÍAZ E.I, VELARDE M.S, FONIO M.C, BAZÁN M.C. **Inflamación subclínica en diabetes tipo 1 infanto-juvenil.** Acta BioquímClín Latino Am. 2015;49:393–8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. il. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

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

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2005;28(Suppl 1):S37-42.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care., v. 36 n. 1, p.11-66, 2013. Suplemento

AVEZUM A.; PIEGAS L. S.; PEREIRA J. C. R. **Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo:** uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , . v. 84, n.3, p.206-13, 2005.

AYU S. M. et al. Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** ,v.83, p.1245–8, 2010.

BARBOSA J. H. P.; OLIVEIRA S. L.; SEARA L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Rev. Nutr.**, v.22, n.1, p.113-24, 2009.

BARONE B, RODACKI M, CENCI M.C.P, ZAJDENVERG L, MILECH A, OLIVEIRA J.E.P. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2007;51(9):1434-47. 14.

BEAGLEY J, GUARIGUATA L, WEIL C, MOTALA A.A. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-6

BELTRÁN-SILVA S.L, et al. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2016.

BERTOLDI A. D. et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. **Global Health.** v.9 p.62, 2013.

BORGHERINI G, POUBEAU P, STAIKOWSKY F, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. **Clin Infect Dis.** 2007;44:1401---7

BRASIL. Departamento de informática do SUS - DataSUS. **Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados.** Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203> acesso em: 09 de outubro de 2017

_____. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika.** Brasília. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, n. 33, v. 47, 2017. 1ª à 25ª semana epidemiológica, jan./jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Nota Técnica n. 162. **Casos Importados de Febre do Chikungunya no Brasil.** Brasília. Ministério da Saúde, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre de Chikungunya: manejo clínico /** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

TEIXEIRA M.J, ANDRADE A, COSTA M.N, CASTRO J, OLIVEIRA F, GOES C, et al. Vírus do genótipo Chikungunya do leste / centro / sul da África, Brasil, 2014. **Emerg Infect Dis.** 2015; 21 (5): 906-7.

BRITO, C.C.A, TEIXEIRA, M.G. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz,** Rio de Janeiro, Vol. 112(9): 650-651, September 2017

CASTRO A.P.C.R, LIMA, R.A, NASCIMENTO J.S. Chikungunya: a visão do clínico de dor. **Revista da dor**. Vol.17 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2016

CESARINO C. B. et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.9, n.1,p.31-5, 2008.

CHIOMA M. **Okeoma Chikungunya Virus Advances in Biology, Pathogenesis and Treatment**. Iowa City, IA, USA, p.01, 2016.

DAMIANI D.U, DAMIANI D.A. Complicações Hiperglicêmicas Agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2008;52(2): 367-74

DE ALMEIDA, F.K, JR MONTENEGRO, R.M, FERNANDES, V.O, OLIVEIRA, R, BATISTA, L.A.A, HUSSAIN, A. CAVALCANTI, L.P.G. **Chikungunya and diabetes, what do we know?** Diabetol Metab Syndr, 2018

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.

FERREIRA L.T, SAVIOLLI I.H, VALENTI V.E, ABREU L.C. Diabetes mellitus: hyperglycemia and its chronic complications. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 182-8, Set/Dez 2011

FIGUEIREDO L.T.M. The recent arbovirus disease epidemic in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 48(3):233-234, May-Jun, 2015

FUCHS F. D. Hipertensão arterial sistêmica. In: DUNCAN B. B. et al. **Medicina ambulatorial**: condutas de atenção primária baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.641-56. GERARDIN P. et al. Estimating chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. **BMC Infect. Dis**. 2008; 8:99.

GINTER E.; SIMKO V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. **Adv. Exp. Med. Biol.**; 771p.42-50. 2012.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas** [Internet]. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas> acessado em 10 de outubro de 2017

_____. **IDF**. Diabetes Atlas. sixth. Brussels: International Diabetes Federation; 2013

_____. **IDF**. Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017

JEANDEL P.; JOSSE R.; DURAND J. P. Exotic viral arthritis: role of alphavirus. **Med. Trop.** (Mars). v.64, n.1 p:81-91, 2004.

KING H, AUBERT R.E, HERMAN W.L. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31

KNAPP S. **Diabetes and infection: is there a Link? A mini-review.** *Gerontology.* 2013;59:99–104. 24.

LIMA E COSTA M. F. F. et AL. **Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas.** Informe Epidemiológico do SUS 2000; v.9, n.1, p.23-4.

LOPES N, et al. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* . 5(3):55-64, 2014.

LYRA, Ruy et al. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 54, n. 6, p. 560-6, 2010.

MALERBI D.A, FRANCO L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.

MALTA D.C, MOURA L, PRADO R.R, ESCALANTE J.C, SCHMIDT M.I, DUNCAN B.B. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiol Serv Saude.** 2014 dez;23(4):599-608.

MATTHAEI S, STUMVOLL M, KELLERER M, HÄRING HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. **Endocr Rev.** 2000;21(6):585-618

MORAES S.A, FREITAS I.C.M, GIMENO S.G.A, MODINI L. Prevalencia de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cad Saúde Pública.** 2010;26(5):929-41.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZACION. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2017 (to week noted)** Epidemiological Week / EW 30 (Updated as of 28 July 2017).

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZACION. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, DC: OPS/OMS; 2011. p. 159.

PAROLA P.; SIMON F.; OLIVER M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with chikungunya virus-related rheumatism. **Clin. Infect. Dis.** n. 45, p.801-802, 2007.

POWERS A.M, BRAULT A.C, TESH R.B, et al. Reemergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000;1:471---9.11

REINOUT V.C, STEVEN V.V, DAVID A.J.M. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? **Lancet Diabetes Endocrinol**, 2016.

SANTOS S. A. et al. Tentativas e suicídios por intoxicação exógena no Rio de Janeiro, Brasil: análise de informações através do linkage probabilístico. **Cad. Saúde Pública.** v.30, n.5, p.1057-66, 2014.

SCHMIDT M.I, HOFFMAN J.F, DINIZ M.F.S, LOTUFO P.A, GRIEP R.H, BENSENOR I.M et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetol Metab Syndr.** 2014;123:1-9..11

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. **Boletim Epidemiológico de arboviroses.** Fortaleza. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, Coordenadoria de Promoção e Proteção a Saúde, Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ano 2017, 1ª à 29ª semana epidemiológica, jan./set. 2017.

_____. **Boletim Epidemiológico febre de Chikungunya.** Fortaleza. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, Coordenadoria de Promoção e Proteção a Saúde, Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ano 2016, 1ª à 36ª semana epidemiológica, jan./set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro, 2003.

SIMON F, PAROLA P, GRANDADAM M, FOURCADE S, OLIVER M, BROUQUI P, HANCE P, KRAEMER P, ALI MOHAMED A, DE LAMBALLERIE X, CHARREL R, TOLOU H, 2007. Chikungunya infection, an emerging rheumatism among travellers returned from Indian Ocean islands: report of 47 cases. **Medicine (Baltimore)** 86: 123–137.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010. Suplemento 1.

STAPLES J. E.; HILLS S. L., Powers AM, 2015. Chikungunya. CDC Yellow Book, Chapter 3. Infectious Diseases Related to Travel. Chikungunya. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow>>. Acesso em: 02 de out. de 2017.

STAPLES J. E; BREIMAN R. F.; POWERS A. M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clin. Infect. Dis.**; v.49 p.942–8, 2009.

TAUIL, P. L. Condições para a transmissão da febre do vírus Chikungunya. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.23, n.4, p.773-774, out-dez 2014.

VOLTARELLI J.C, COURI C.E.B, RODRIGUES M.C, MORAES D.A, STRACIERI A.B.P.L, PIERONI F, et al. Terapia Celular no Diabetes Mellitus. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2009;31(1):149-56.

WHITING D. R. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 94, n.3, p.311-21,2011.

WHO, World Health Organization. Chikungunya Nota descritiva Abril de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/> acesso em: 11 de outubro de 2017.

_____. World Health Organization. Chikungunya: Notas descritivas. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/> [Updated April 2016; accessed 29.06.16].

_____. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.

WILLIAMS B. The year in hypertension. **JACC**; v.55, n.1,p. 66–73, 2010.

ZELLER H. G. Dengue, arbovirus and migrations in the Indian Ocean. **Bull Soc Pathol Exot.**, v.91, n.1, p.56-60, 1998.

JEAN, CYNTHIA M. et al. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1918, 2007.

CHEN, Chung-Yuan et al. Diabetes mellitus increases severity of thrombocytopenia in dengue-infected patients. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 2, p. 3820-3830, 2015.

MOURÃO M.P.G, BASTOS M.S, FIGUEIREDO R.M.P, GIMAQUE J.B.L, ALVES V.C.R, SARAIVA M.G.G, 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 BrasMed Trop.** 2015;48 Suppl 1:20-6.

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0133-2013>.

DONALISIO M.R, FREITAS A.R.R,VON ZUBEN A.P.B. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev Saude Publica.** 2017;51:30.

RIZA A.L, PEARSON F, UGARTE-GIL C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. **Lancet Diabetes Endocrinol** 2014; 2: 740–53.

PELEG A.Y, WEERARATHNA T, MCCARTHY J.S, DAVIS T.M.E. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. **Diabetes Metab Res Rev** 2006; 23: 3–13.

LYRA R, SILVA R.S, MONTENEGRO J.R.R.M, MATOS M.V.C, CÉZAR N.J.B, SILVA L.M. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2010;54/6.

FRANCO L.J. Epidemiologia do diabetes mellitus. In: Lessa I, editor. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. São Paulo: HUCITEC; 1998. p. 123-37

MARCONI, MARINA DE ANDRADE E LAKATOS, EVA MARIA. Metodologia do trabalho científico. 6ª ed. São Paulo, SP: Atlas, 2001

SILVA JUNIOR GBD, PINTO JR, MOTA RMS, PIRES NETO RDJ, DAHER EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019 Apr 1;113(4):221-226. doi: 10.1093/trstmh/try127

GROSS et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico, *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 4

HALSTEAD, SB. Reappearance of Chikungunya formerly called dengue, in the Americas. **Emerg Infect Dis.**2015;21:557–61.3

ANEXO I

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA MORTALIDADE POR DIABETES MELLITUS DURANTE A EPIDEMIA DE CHIKUNGUNYA NO CEARÁ, 2016 E 2017

Pesquisador: SARAH MENDES D ANGELO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96888818.3.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.996.260

Apresentação do Projeto:

O termo diabetes mellitus (DM) descreve uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizado por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, grandes concentrações plasmáticas de glicose levam ao desenvolvimento de degenerações crônicas associadas à falência de diversos órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos. Estima-se que a população mundial com diabetes, nos dias atuais, é de 382 milhões de pessoas, 46% delas sem diagnóstico prévio, e que deverá atingir 471 milhões em 2035. O nome

chikungunya significa "aquele que é contorcido", em língua makonde, dialeto falado em ilhas da Tanzânia, caracterizando a postura de seus pacientes causada pelas fortes dores articulares que apresentam. Estudos prévios dos surtos determinaram que 10 a 70% das pessoas em uma área afetada são infectadas. No Brasil, em 2017 foram registrados 131.749 casos prováveis de febre de chikungunya e uma taxa de incidência de 63,9 casos/100 mil habitantes, atribuindo à doença um enorme desafio para a saúde pública, principalmente na região nordeste do país. Durante a epidemia de chikungunya no Ceará houve a percepção de que aumentaram as mortes por doenças crônicas não transmissíveis como o DM. Ao analisar o banco de mortalidade percebeu-se esse incremento de 35,2% para DM.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8344

E-mail: comepe@ufc.br

APÊNDICE I

Distribuição dos óbitos segundo a causa básica e causas intermediárias (Linhas A, B, C, D, II e causa básica)

Linha A	n	%
Septicemia não especificada - Choque séptico	14	23,7
Infarto agudo do miocárdio não especificado	4	6,8
Diabetes mellitus não especificado	3	5,1
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	3	5,1
Parada respiratória	3	5,1
Choque cardiogênico	3	5,1
Outros sintomas e sinais gerais especificados	3	5,1
Insuficiência cardíaca congestiva	2	3,4
Insuficiência respiratória aguda	2	3,4
Outras mortes súbitas de causa desconhecida	2	3,4
Neoplasia maligna do útero, porção não especificada	1	1,7
Neoplasia maligna, sem especificação de localização	1	1,7
Diabetes mellitus insulino-dependente	1	1,7
Marasmo nutricional	1	1,7
Depleção de volume	1	1,7
Outros transtornos do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico	1	1,7
Estado de grande mal epiléptico	1	1,7
Hipertensão essencial (primária)	1	1,7
Parada cardíaca	1	1,7
Pneumonia por microorganismo não especificada	1	1,7
Insuficiência respiratória crônica	1	1,7
Pancreatite aguda, não especificada	1	1,7
Septicemia por estafilococos não especificados	1	1,7
Piodermite gangrenosa	1	1,7
Poliartrite não especificada	1	1,7
Insuficiência renal aguda não especificada	1	1,7
Outra insuficiência renal crônica	1	1,7
Outras formas de choque	1	1,7
Choque não especificado	1	1,7
Outras causas mal definidas e as não especificadas de mortalidade	1	1,7
Total	59	100
Linha B	N	%
Septecemia NE	6	9,7

Pneumonia por microrganismos NE	6	9,7
Febre Chikungunya	4	6,5
Diabetes não insulino dependente	3	4,8
Diabetes NE	3	4,8
Hipertensão essencial (primária)	3	8,8
Hipertensão intracraniana benigna	2	3,2
Infarto agudo do miocárdio	2	3,2
Cardiomiopatia	2	3,2
Parada cardíaca NE	2	3,2
Insuficiência renal	2	3,2
Choque endotóxico	2	3,2
Outras causas mal definidas e as não especificadas de mortalidade	2	3,2
Infecções anogenitais pelo vírus herpes	1	1,6
Diarreia gastroenterite de origem infecciosa presumível	1	1,6
Febre hemorrágica devido ao vírus do dengue	1	1,6
Neoplasia maligna de brônquios ou pulmões	1	1,6
Neoplasia maligna de mama	1	1,6
Diabetes insulino dependente	1	1,6
Transtorno do equilíbrio hidroeletrólítico	1	1,6
Transtornos mentais e de comportamento devido ao uso do álcool	1	1,6
Hipertensão secundária	1	1,6
Doença isquêmica aguda do coração NE	1	1,6
Embolia pulmonar	1	1,6
Bloqueio atrioventricular	1	1,6
Morte súbita de origem cardíaca	1	1,6
Taquicardia atrioventricular	1	1,6
Insuficiência cardíaca NE	1	1,6
Outras doenças cerebrovasculares especificadas	1	1,6
Doença Pulmonar obstrutiva crônica	1	1,6
Derrame pleural	1	1,6
Insuficiência respiratória	1	1,6
Necrose dérmica tóxica – Síndrome de Lyell	1	1,6
Fasceíte necrotizante	1	1,6
Choque cardiogênico	1	1,6
Mal definida	1	1,6
Total	62	100
Linha C	N	%
Diabetes mellitus NE	7	14,3

Febre chikungunya	5	10,2
Hipertensão essencial (primária)	4	8,2
Pneumonia não especificada	3	6,1
Infecção bacteriana NE	2	4,1
Neoplasia maligna secundária dos ossos e da medula óssea	2	4,1
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente	2	4,1
Insuficiência renal crônica não especificada	2	4,1
Outras infecções intestinais bacterianas	1	2,0
Septicemia NE	1	2,0
Encefalite viral NE	1	2,0
Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva	1	2,0
Encefalite, mielite e encefalomielite não especificada	1	2,0
Hidrocefalia	1	2,0
Infarto agudo do miocárdio	1	2,0
Cardiomiopatia NE	1	2,0
Insuficiência cardíaca congestiva	1	2,0
Acidente vascular cerebral NE	1	2,0
Outras doenças cerebrovasculares	1	2,0
Flebite e tromboflebite dos membros inferiores, não especificada	1	2,0
Pneumonia devida a outras bactérias aeróbicas gram-negativas	1	2,0
Pneumonia bacteriana não especificada	1	2,0
Broncopneumonia não especificada	1	2,0
Outras doenças pulmonares	1	2,0
Edema pulmonar, não especificado de outra forma	1	2,0
Insuficiência renal aguda não especificada	1	2,0
Insuficiência renal	1	2,0
Choque cardiogênico	1	2,0
Outros sintomas e sinais gerais	1	2,0
Total	49	100
Linha D	N	%
Diarreia gastroenterite de origem infecciosa presumível	1	3,3
Febre Chikungunya	7	23,3
Criptococose cerebral	1	3,3
Neoplasia maligna da próstata	1	3,3
Neoplasia maligna de bexiga	1	3,3
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente	2	6,7
Diabetes <i>mellitus</i> NE	6	20,0
Encefalite, mielite e encefalomielite não especificada	1	3,3
Hipertensão essencial (primária)	4	13,3
Insuficiência cardíaca congestiva	1	3,3
Encefalopatia hipertensiva	1	3,3

Pneumonia não especificada	1	3,3
Síndrome de imobilidade (paraplégica)	1	3,3
Infecção do trato urinário de localização não especificada	1	3,3
Total	30	100
Linha II	N	%
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado sem complicações	24	54,5
Febre Chikungunya	3	6,8
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado	3	6,8
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente com complicações NE	1	2,3
Diabetes <i>mellitus</i> não-insulino-dependente com cetoacidose	1	2,3
Diabetes <i>mellitus</i> não-insulino-dependente com complicações múltiplas	1	2,3
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com coma	1	2,3
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com complicações circulatórias periféricas	1	2,3
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com complicações múltiplas	1	2,3
Demência vascular subcortical	1	2,3
Hipertensão essencial (primária)	1	2,3
Sequelas de infarto cerebral	1	2,3
Insuficiência respiratória NE por parte	1	2,3
Má absorção intestinal	1	2,3
Pioneftose	1	2,3
Outros sintomas e sinais gerais	1	2,3
Total	44	100
Causa básica	N	%
Febre Chikungunya	11	18,6
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com complicações não especificadas	4	6,8
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado sem complicações	4	6,8
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com complicações múltiplas	3	5,1
Infarto agudo do miocárdio	3	5,1
Pneumonia não especificada	3	5,1
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente	2	3,4
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com coma	2	3,4
Diabetes <i>mellitus</i> não especificado com complicações renais	2	3,4
Cardiomiopatia	2	3,4
Outras infecções intestinais bacterianas	1	1,7
Infecções anogenitais pelo vírus herpes	1	1,7
Doenças infecciosas intestinais	1	1,7
Febre hemorrágica devido ao vírus do dengue	1	1,7
Criptococose	1	1,7
Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado	1	1,7
Neoplasia maligna de mama	1	1,7
Neoplasia maligna do útero, porção não especificada	1	1,7
Neoplasia maligna da próstata	1	1,7
Neoplasia maligna de bexiga	1	1,7
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente com coma	1	1,7
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente com complicações renais	1	1,7
Diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente com complicações neurológicas	1	1,7

Diabetes <i>mellitus</i> não insulino dependente com coma	1	1,7
Diabetes <i>mellitus</i> não insulino dependente com complicações renais	1	1,7
Diabetes <i>mellitus</i> não insulino dependente sem complicações	1	1,7
Outros tipos especificados de diabetes <i>mellitus</i> com complicações não especificadas	1	1,7
Outras doenças isquêmicas do coração	1	1,7
Acidente vascular cerebral NE	1	1,7
Flebite e tromboflebite de membros inferiores	1	1,7
Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior	1	1,7
Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada	1	1,7
Pancreatite aguda	1	1,7
Total	59	100

Fonte: Autora

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, Júnia Helena Porto; OLIVEIRA, Suzana Lima de and SEARA, Luci Tojal e. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. Rev. Nutr. [online]. 2009, vol.22, n.1, pp.113-124. ISSN 1415-5273

Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Surto de Chikungunya na Ilha da Reunião: características clínicas e laboratoriais precoces em 157 pacientes adultos. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1401–7.

Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Manifestações graves do vírus chikungunya em pacientes graves durante o surto caribenho de 2013-2014. Int J Infect Dis. 2016; 48: 78–80.

de Almeida Barreto, FK, Montenegro, RM, Fernandes, VO et al. Chikungunya e diabetes, o que sabemos? Diabetol Metab Syndr 10, 32 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0329-2>

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Infecções atípicas pelo vírus Chikungunya: manifestações clínicas, mortalidade e fatores de risco para doenças graves durante o surto de 2005-2006 na reunião. Infecção por Epidemiol. 2009; 137: 534–41.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas** [Internet]. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas> acessado em 10 de outubro de 2017

Jean-baptiste E, Oettingen JV, Larco P, Raphaël F, Larco NC, Cauvin MM, et al. Infecção pelo vírus Chikungunya e diabetes mellitus: um duplo impacto negativo. Am J Trop Med Hyg. 2016; 9: 1345–50.

Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008 Jul 15;5(7):e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.

Tolokh I, Laux T, Kim D. Relato de caso: um caso de cetoacidose diabética após infecção pelo vírus Chikungunya. Am J Trop Med Hyg. 2015; 3: 401–3.

WHO, World Health Organization. Chikungunya Nota descritiva Abril de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/> acesso em: 11 de outubro de 2017.