



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

JOHN WASHINGTON CAVALCANTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS DOS ÓBITOS
POR CHIKUNGUNYA, NECROPSIADOS NO CEARÁ, 2016 - 2017**

FORTALEZA
2019

JOHN WASHINGTON CAVALCANTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS DOS ÓBITOS
POR CHIKUNGUNYA, NECROPSIADOS NO CEARÁ, 2016 - 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infectoparasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

FORTALEZA
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C364a Cavalcante, John Washington.
Aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos óbitos por Chikungunya necropsiados no Ceará em 2016 e 2017. / John Washington Cavalcante. – 2019.
94 f.: il. color., enc.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.
1. Chikungunya 2. Óbitos 3. Necropsia. 4. Histopatológico I. Título.

CDD 571.9

JOHN WASHINGTON CAVALCANTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS DOS ÓBITOS
POR CHIKUNGUNYA, NECROPSIADOS NO CEARÁ, 2016 - 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infectoparasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

Aprovado em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Kilma Wanderley Lopes Gomes
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Profa. Dra. Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Profa. Dra. Izabel Letícia Cavalcante Ramalho
Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por ter me feito a pessoa que sou.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano Pamplona, pela dedicação, competência e pelos ensinamentos, a qual foram fundamentais para realização deste trabalho. Obrigado por acreditar em mim e por todos os incentivos.

Ao Serviço de Verificação de Óbitos, por ter permitido a realização do estudo.

A Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap) pelo financiamento por meio do edital 01/2017 - SUS / PPSUS-CE FUNCAPSESA-Decit/SCTIE/MS-CNPq.

Ao Dr. Luciano Franco, pelos conhecimentos e por disponibilizar o tempo para ajudar na leitura das lâminas.

À Dra. Débora, por ter sido referência para produção deste trabalho, pela disponibilidade, dedicação e colaboração na leitura das lâminas.

Ao Dr. Fábio Távora, pela ajuda na seleção das melhores imagens, tratamento e descrição dessas.

À Dra. Fernanda e Dra. Margarida, pelas sugestões, contribuindo para o enriquecimento deste trabalho.

Ao Edmir, pelo apoio durante esses anos e por acreditar na minha capacidade. E a todos os colegas do Serviço de Verificação de Óbitos.

Ao Natiel e à Andréa, pela ajuda na procura dos prontuários e confecção das lâminas.

Aos colegas do mestrado, Priscila, Patrícia, Aline, Leonardo, Gunter e Jamilly e à turma de 2018.

À turma do grupo de estudo “orientandos Pamplona”, pela convivência, ajuda e pelos trabalhos apresentados.

Aos professores do Programa do Mestrado em Patologia, pelos conhecimentos transmitidos.

À secretária do programa, Valéria Cordeiro, pela disposição e gentileza, sempre ajudando nas questões acadêmicas.

Agradecimento especial para minha mãe, Maria de Lourdes, pela vida e por sempre acreditar no meu potencial e que sempre me apoiou nas minhas decisões.

E, para Luiz Airton, pelo companheirismo, pela amizade, compreensão e pelo apoio durante esses longos anos.

RESUMO

Introdução: a infecção pelo Vírus Chikungunya (CHIKV) pode resultar em doença debilitante, associada à inflamação e dor articular crônica, que cada vez mais tem sido associada a desfechos desfavoráveis e óbitos. Nesses casos, a necropsia torna-se ferramenta importante para esclarecimento das causas desses óbitos. **Objetivo:** descrever os principais achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos óbitos confirmados por Chikungunya (CHIK), necropsiados no Ceará, durante as epidemias de 2016 e 2017. **Métodos:** realizado estudo descritivo, envolvendo óbitos confirmados por Chikungunya que foram necropsiados pelo Serviço de Verificação de Óbitos dr. Rocha Furtado (SVO-RF). Para análise, utilizou-se do *software* Epi-info, versão 7.2.2. **Resultados:** foram incluídos no estudo 75 óbitos confirmados laboratorialmente por CHIK. Predominou o sexo feminino (52%) e a faixa etária de idade entre 51 e 60 anos. O sinal mais frequente foi febre (77,6%) e a principal comorbidade, a hipertensão (47,6%). O órgão que apresentou mais alterações na macro e microscopia foi o pulmão. Hemorragias foram pouco prevalentes. Entre os derrames cavitários estudados, o derrame pleural foi o mais prevalente (48,7%). Na microscopia, todos os órgãos apresentaram congestão e edema. A encefalite (21,9%) e hemorragia (19,1%) foram mais encontradas na histologia do tecido nervoso. No fígado, foram mais prevalentes: infiltrado inflamatório (68,1%) e colestase (59,7%). Hipertrofia das células cardíacas (74,3%) e miocardite (37,8%) foram alterações cardíacas encontradas. Nos rins, a prevalência de necrose tubular foi 49,2%, seguido de infiltrado inflamatório (49,3%). As causas imediatas dos óbitos nas declarações de óbitos com maior frequência foram insuficiência respiratória (38,7%) e choque séptico (9,3%). **Conclusão:** por ser doença relativamente nova no cenário nacional, a descrição dos óbitos e a necropsia podem ajudar na identificação de possíveis casos e na compreensão da patogênese da Chikungunya.

Palavras-chave: Chikungunya. Óbitos. Necropsia. Histopatológico.

ABSTRACT

Introduction: Chikungunya virus infection (CHIKV) is characterized as a debilitating disease associated with inflammation and chronic joint pain, which has increasingly been associated with unfavorable outcomes. In these cases, necropsy becomes an important tool to elucidate the causes of these deaths. **Objective:** To describe the main clinical, laboratory and histopathological findings of CHIKV confirmed necropsied deaths in Ceará during the 2016 and 2017 epidemics. **Methods:** a descriptive study was carried out involving patients with Chikungunya (CHIK) who were necropsied by the Death Registry Service dr. Rocha Furtado (SVO-RF). The epi-info version 7.2.2 software was used for analysis. **Results:** 75 laboratory-confirmed deaths by CHIK were included in the study. The predominance was female (52%) and the age group was between 51 and 60 years old. The most frequent sign was fever (77,6%) and the main comorbidity was hypertension (47,6%). The organ that presented the most changes in macro and microscopy was the lung. Bleeding was not very prevalent. Among the studied cavity effusions, pleural effusion was the most prevalent (48,7%). In microscopy, all organs presented congestion and edema. Encephalitis (21,9%) and haemorrhage (19,1%) were more frequently found in the histology of the nervous tissue. In the liver were more prevalent: inflammatory infiltrate (68,1%) and cholestasis (59,7%). Hypertrophy of cardiac cells (74,3%) and myocarditis (37,8%) were cardiac alterations found. In the kidneys the prevalence of tubular necrosis was 51.2%, followed by inflammatory infiltrate (49,3%). The immediate causes of deaths in death certificates were respiratory failure (38,7%) and septic shock (9,3%). **Conclusion:** Because it is a relatively new disease on the national scene, the description of the deaths and necropsy may help to identify possible cases and to understand the pathogenesis of chikungunya.

Keyword: Chikungunya. Deaths. Necropsy. Histopathological.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. | Países e territórios onde casos de Chikungunya foram relatados (<i>dados em 29 de maio de 2018</i>)..... | 14 |
| Figura 2. | Genótipo do vírus Chikungunya (As: asiático, ECSA: leste-centro-sul africano, Waf: africano ocidental). Distribuição de <i>Aedes aegypti</i> (área laranja), <i>Aedes albopictus</i> (área amarela), ou ambos (área verde), e áreas onde atividade chikungunya foi detectada | 17 |
| Figura 3. | Representação do vírus Chikungunya..... | 19 |
| Figura 4. | Períodos de incubação extrínseca e intrínseca para o CHIKV..... | 20 |
| Figura 5. | Representação esquemática da disseminação do vírus Chikungunya para os órgãos-alvo..... | 21 |
| Figura 6. | Ciclo replicativo dos <i>Alphavirus</i> | 22 |
| Figura 7. | Patogênese do vírus Chikungunya..... | 23 |
| Figura 8. | Evolução das manifestações clínicas da infecção pelo vírus Chikungunya... | 24 |
| Figura 9. | Critério diagnóstico da infecção por CHIKV..... | 28 |
| Figura 10 | Contribuição do PCR e dos testes sorológicos no diagnóstico de Chikungunya pós-infecção..... | 31 |
| Figura 11. | Fluxograma da seleção dos prontuários de casos confirmados por CHIK (2016-2017) | 40 |
| Figura 12. | Número de óbitos por Chikungunya, necropsiados no período de 2016-2017..... | 41 |
| Figura 13. | Intensidade de edema (A) e congestão (B), nos principais órgãos dos casos necropsiados positivos para CHIK no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 52 |
| Figura 14. | Encefalite - Infiltrado linfocítico em tecido cortical cerebral, associado à gliose reacional e edema. Há ainda degeneração neuronal..... | 53 |
| Figura 15. | Broncopneumonia aguda. Infiltrado intersticial difuso expandindo septos alveolares, com áreas de contentamento peribronquiolar e perivascular. Em algumas áreas, observa-se padrão de pneumonia intersticial aguda e em organização com membranas hialinas | 53 |
| Figura 16. | Miocardite. Infiltrado linfoplasmacítico maduro em tecido cardíaco, associado a necrose miocítica, edema e formação de neovasos. Note miócitos com hipereosinofilia, caracterizando necrose celular..... | 54 |

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 17. | Hepatite portal leve. Infiltrado inflamatório maduro e mononuclear perivascular, com proliferação ducto biliar associada..... | 54 |
| Figura 18. | Infiltrado inflamatório linfoplasmacítico em medula renal. Associado a extensas áreas de necrose tubular aguda..... | 55 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Caracterização dos óbitos por CHIK, em relação à faixa etária e ao sexo..... | 41 |
| Tabela 2. | Perfil demográfico e social dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 42 |
| Tabela 3. | Tempo de internação antes do óbito e hipóteses diagnósticas para os óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 43 |
| Tabela 4. | Sinais e sintomas dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 44 |
| Tabela 5. | Comorbidades e possíveis fatores de risco dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017 | 45 |
| Tabela 6. | Resultados laboratoriais dos óbitos confirmados por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 45 |
| Tabela 7. | Resultados dos testes diagnósticos para CHIK, de casos necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 46 |
| Tabela 8. | Testes diagnósticos realizados para CHIK, de casos necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 48 |
| Tabela 9. | Codetecções encontradas entre os casos positivos para CHIK, 2016 e 2017..... | 48 |
| Tabela 10. | Resultados dos testes diagnósticos para Dengue de casos que foram detectados entre os casos positivos para CHIKV, 2016 e 2017..... | 49 |
| Tabela 11. | Achados macroscópicos dos casos de CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 50 |
| Tabela 12. | Achados microscópicos dos casos de CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 50 |
| Tabela 13. | Causa imediata dos óbitos confirmados de Chikungunya, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017..... | 55 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| CHIK | Chikungunya |
| CHIKV | Vírus da Chikungunya |
| DENV | Virus Dengue |
| DC | Dengue Clássica |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IgM | Imunoglobulina M |
| IHQ | Imunohistoquímica |
| FDH | Febre do Dengue Hemorrágico |
| LACEN | Laboratório Central de Saúde Pública |
| NS1 | Proteína Não Estrutural 1 |
| NUVEP-CE | Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OPAS | Organização Pan-Americana de Saúde |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| RT-PCR | Reação em Cadeia da Polimerase pela Transcriptase Reversa |
| SE | Semana Epidemiológica |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SVO-RF | Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado |

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1. Arboviroses | 13 |
| 1.2. Epidemiologia do vírus chikungunya | 14 |
| 1.2.1. No mundo..... | 14 |
| 1.2.2. No Brasil..... | 15 |
| 1.2.3. No Ceará..... | 16 |
| 1.3. Genótipos | 16 |
| 1.4. Estrutura viral | 18 |
| 1.5. Vetores e Transmissão | 19 |
| 1.6. Fisiopatologia | 20 |
| 1.7. Aspectos clínicos da CHIK | 24 |
| 1.7.1. Fase aguda..... | 25 |
| 1.7.2. Fase pós-aguda..... | 26 |
| 1.7.3. Fase crônica..... | 26 |
| 1.7.4. Manifestações atípicas..... | 27 |
| 1.8. Diagnóstico | 28 |
| 1.8.1. Isolamento viral..... | 29 |
| 1.8.2. Sorologia..... | 29 |
| 1.8.3. RT-PCR..... | 30 |
| 1.8.4. Diagnóstico em óbitos..... | 31 |
| 1.9. Óbitos por Chikungunya | 32 |
| 1.10. Importância do Serviço de Verificação de Óbitos para saúde pública | 33 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 35 |
| 3. OBJETIVOS | 36 |
| 3.1 Geral | 36 |
| 3.2 Específicos | 36 |
| 4. MÉTODOS | 37 |
| 4.1. Tipo de estudo | 37 |
| 4.2. Local de estudo | 37 |
| 4.3. População do estudo | 37 |
| 4.3.1. Critérios de inclusão | 37 |
| 4.3.2. Critérios de exclusão..... | 37 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4. Procedimento para coleta de dados..... | 37 |
| 4.7. Variáveis do estudo | 38 |
| 4.8. Análise de dados | 38 |
| 4.9. Aspectos éticos..... | 38 |
| 5. RESULTADOS..... | 40 |
| 6. DISCUSSÃO | 56 |
| 7. CONCLUSÃO | 67 |
| REFERÊNCIAS..... | 68 |
| APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS..... | 84 |
| ANEXO A– REGISTRO DE ENTRADA DE PESSOA FALECIDA..... | 87 |
| ANEXO B – PERFIL SÓCIO-ECONÔMICO DO USUÁRIO FAMÍLIA..... | 88 |
| ANEXO C – PROCEDIMENTO MÉDICO..... | 89 |
| ANEXO D – APROVAÇÃO DO | 90 |
| CEP..... | |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Arboviroses

As arboviroses constituem grave problema de saúde pública, em grande parte do mundo. São causadas por centenas de vírus diferentes que são transmitidos por artrópodes, sendo, em maioria, hematófagos. Os vetores mais importantes para transmissão das arboviroses em humanos são os que pertencem aos gêneros *Culex* e *Aedes* (WEAVER; REISEN, 2010).

Infecções por arbovírus podem ter diversas manifestações clínicas que variam desde leve doença febril e indiferenciada a algumas síndromes febris neurológicas, articulares e hemorrágicas. Com frequência, quadros mais graves da infecção são apenas documentados após grandes epidemias, mostrando, muitas vezes, impacto imprevisível na morbidade e mortalidade. Assim, nunca se deve negligenciar a introdução de qualquer arbovírus em área antes indene e a presença do vetor (DONALISIO *et al.*, 2017).

Diversas espécies de arbovírus foram descritas no Brasil, tendo associação com infecção humana, entre elas o vírus da dengue, da febre amarela, Mayaro, do Nilo Ocidental, da encefalite Saint Louis, Oropouche, Rocio e da encefalite equina venezuelana (CLETON *et al.*, 2012).

A detecção recente do Chikungunya Vírus (CHIKV) e Zika vírus, no Brasil e em outros países das Américas, expõe toda a população ao risco de infecção, devido à inexistência de algum antiviral efetivo como tratamento e nenhuma vacina disponível, possibilitando que a população esteja suscetível à contaminação (CHANCEY *et al.*, 2015). Importante destacar que a entrada desses arbovírus em países endêmicos para dengue, como o Brasil, compromete ainda mais os serviços de saúde, frente às grandes epidemias que ocorrem com frequência (LIMA-CAMARA, 2016).

No cenário atual, com tripla circulação de arbovírus, em vários estados brasileiros, os protocolos sobre a investigação das possíveis mortes associadas a essas doenças (Dengue, Zika e Chikungunya) sofreram alterações, tendo sido adaptados pelo Ministério da Saúde do Brasil para protocolo de investigação dos óbitos por arboviroses (CARVALHO; CAVALCANTI, 2016; COELHO *et al.*, 2016; CAVALCANTI *et al.*, 2017).

1.2 Epidemiologia do vírus Chikungunya

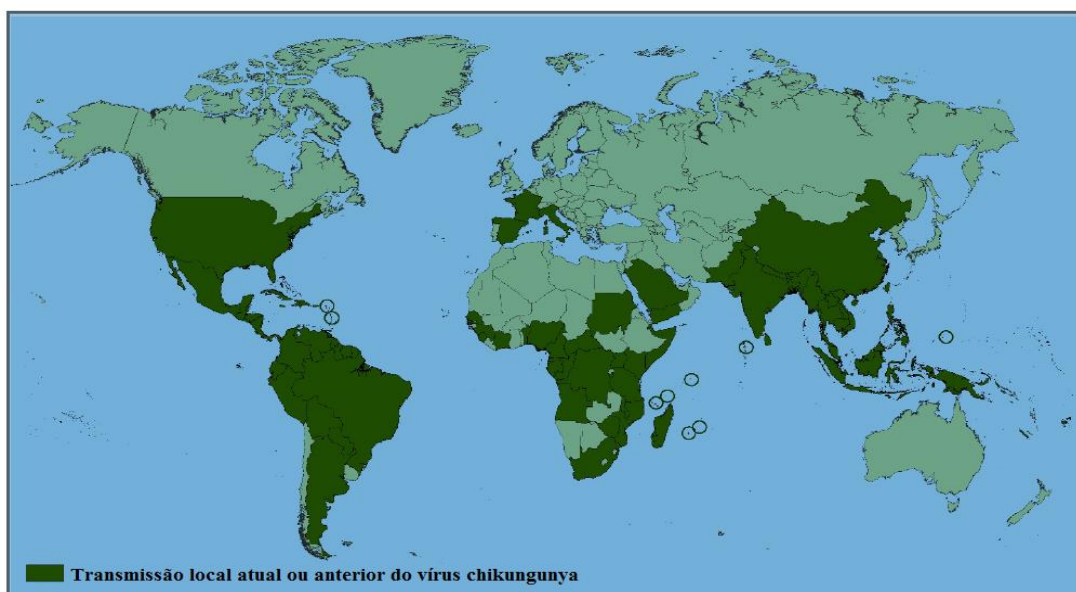
1.2.1 No mundo

O termo “Chikungunya” tem origem do idioma Makonde, falado em algumas áreas do sul da Tanzânia e norte de Moçambique, que significa “aquele que se dobra”, referindo-se à postura adquirida pelo paciente devido às severas artralguas (KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012).

O CHIKV foi isolado em 1952, pela primeira vez, em paciente na Tanzânia, na África. A partir de então, diversas epidemias foram documentadas nessa região e no Sudoeste Asiático. Em 2004, no Quênia, aconteceu grande surto, atingindo prevalência de aproximadamente 75% da população, em seguida disseminando-se para as Ilhas Comores, Seychelles, Maurícias e Madagascar do Oceano Índico, migrando para Ilha da Reunião, em março de 2005 (BURT *et al.*, 2012). Nessa ilha, 266.000 casos foram relatados, afetando, aproximadamente, 34% da população (Lo PRESTI *et al.*, 2014). Em 2006, vários casos de infecção por CHIKV foram reportados na Europa, chegando a países como Itália, França, Suíça, Alemanha, Bélgica e Inglaterra (POWERS; LOGUE, 2007).

Vários surtos de Chikungunya (CHIK) foram relatados em quase todos os continentes desde meados dos anos 2000, identificados e confirmados em mais de 40 países. Estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas foram infectadas por este patógeno nos últimos anos (Figura 1) (VERSTEEG *et al.*, 2016).

Figura 1: Países e territórios onde casos de Chikungunya foram relatados (*dados em 29 de maio de 2018*).



Fonte: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html> (adaptado).

Reemergências epidêmicas também foram documentadas em Kinshasa, no Congo (50.000 casos em 1999-2000) (PASTORINO *et al.*, 2004), na Indonésia (2001-2003) (LARAS *et al.*, 2005), nas Ilhas do Oceano Índico de Mayotte, Ilhas Seychelles, Maurício e Ilha de Reunião (300.000 casos, em 2005-2006) (SCHUFFENECKER *et al.*, 2006), Índia (1,4–6,5 milhões de casos estimados, em 2006–2007) (MAVALANKAR *et al.*, 2007; SAXENA *et al.*, 2006).

Nas Américas, casos importados de CHIK foram, primeiramente, relatados por viajantes, principalmente nas ilhas do Caribe, mais precisamente na Ilha de Saint Martin. Neste mesmo momento, a Ilha estava sob epidemia de Dengue, o que dificultou o diagnóstico de nova doença febril aguda, com características clínicas semelhantes a Dengue (YACTAYO *et al.*, 2016). Mais tarde, o CHIKV foi estabelecido com padrões endêmicos, em alguns países das Américas, devido às condições climáticas favoráveis e estabelecimento do mosquito vetor (POWERS; LOGUE, 2007), causando epidemia com quase 2,6 milhões de casos autóctones, em mais de 40 países, do sul dos Estados Unidos a Argentina (PAHO, 2017).

Até a semana epidemiológica (SE) 51 (2017), o número de casos confirmados de CHIK nas Américas era de 123.087 casos. Destes casos confirmados, cerca de 121.000 foram no Brasil (PAHO, 2017).

1.2.2 No Brasil

No Brasil, o primeiro caso de CHIK foi confirmado em 2010, de um viajante da Ilha de Sumatra (ALBUQUERQUE *et al.*, 2012). Casos autóctones de Chikungunya foram confirmados, em 2014, simultaneamente em duas regiões: Norte, em Oiapoque / Amapá e, no Nordeste, em duas cidades (Feira de Santana e Riachão do Jacuípe-Bahia (TEIXEIRA *et al.*, 2015; NUNES *et al.*, 2015). No mesmo ano, os casos da doença foram relatados em Brasília, Mato Grosso do Sul, Roraima e Goiás (HONÓRIO *et al.*, 2015; MARQUES *et al.*, 2017). Até 2015, a doença se espalhou por todo o país, principalmente na Região Nordeste, em que clima tropical é muito favorável ao desenvolvimento dos vetores (FARES *et al.*, 2015).

Em 2016, da Semana Epidemiológica (SE) 1 a SE 52, foram registrados 271.824 casos prováveis de CHIK no Brasil, sendo confirmados 151.318 (55,7%) (BRASIL, 2017a). Em 2017, até a SE 52 (até 30/12/2017), foram registrados 185.737 casos de CHIK, com incidência de 90,1 casos/100 mil habitantes, dos quais, 151.966 foram confirmados (81,8%). A Região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis (142.131 casos; 76,5%) e a maior taxa de incidência (249,7/100 mil habitantes), com destaque para o Estado do Ceará, com

1271,0/100 mil habitantes (BRASIL, 2018). Em 2018, até a SE 52, a Região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis de CHIK (52.966 casos; 60,4%) em relação ao total do país. Em seguida, aparecem as Regiões Centro-Oeste (13.862 casos; 15,8 %), Nordeste (11.287 casos; 12,9 %), Norte (9.315 casos; 10,6 %) e Sul (257 casos; 0,3 %) (BRASIL, 2018).

No Brasil, a CHIK é uma doença de notificação compulsória, de acordo com a Portaria MS/GM nº 2.472, de 31 de agosto de 2010. A ocorrência de casos suspeitos pode indicar possível surto, portanto, as autoridades de saúde pública mais próximas devem ser imediatamente notificadas, de acordo com as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (BRASIL, 2014).

1.2.3. No Ceará

No Ceará, em 2014, surgiram os primeiros casos importados de Chikungunya. No final do ano de 2015, iniciou-se a transmissão autóctone no Estado, após a confirmação de sete casos, nos municípios de São Gonçalo do Amarante e Fortaleza (entende-se por autóctone o caso em que a infecção é originária do município de residência). No ano seguinte, houve transmissão sustentada, caracterizada pelo cenário epidêmico, com 49.516 casos suspeitos de Chikungunya, sendo 31.482 (63,6%) confirmados em 75,5% (139/184) municípios (CEARÁ, 2017).

Em 2017, foram notificados 138.836 casos, destes, 104.880 (75,5%) confirmados, número mais que triplicado em relação a 2016 (CEARÁ, 2018). Nesse ano, teve-se maior número de casos registrados do Brasil, a partir disso, vários trabalhos no estado do Ceará foram publicados (BASTOS *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018; DANTAS *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2017; FREITAS *et al.*, 2017; BASTOS *et al.*, 2018; CAVALCANTI *et al.*, 2017), buscando notificar e compreender a gravidade do CHIK por trás dessa epidemia.

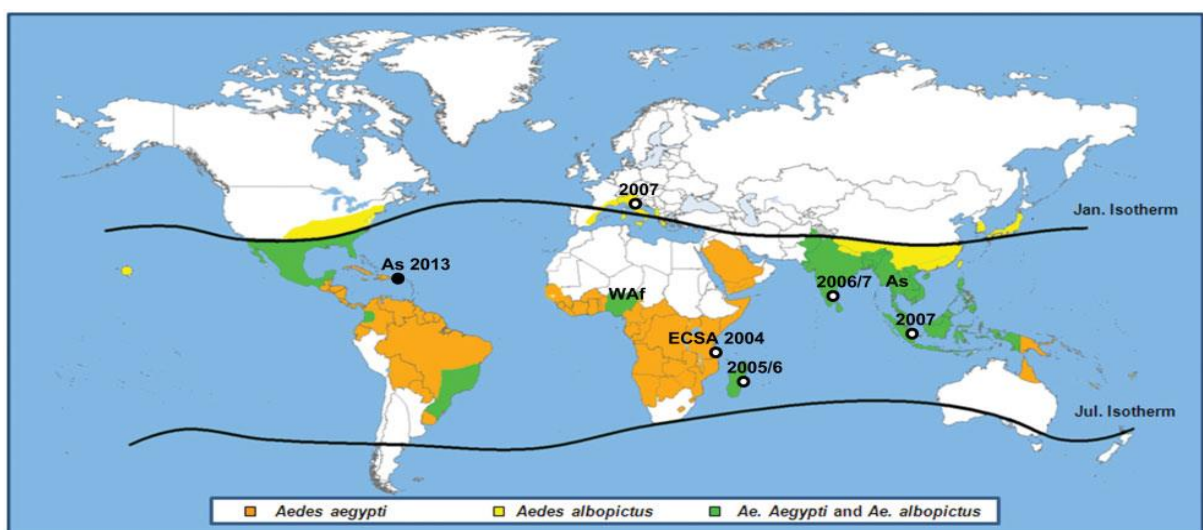
Para o ano de 2018, até a SE 45, foram notificados 4.920 casos, com 1.296 confirmados, ou seja, 1,2% em relação ao ano da epidemia de 2017 (CEARÁ, 2018).

1.3 Genótipos

Foram descritos três genótipos do CHIKV: Asiático (As), Africano Ocidental (Waf) e Leste-Centro-Sul Africano (ECSA). O ECSA deu origem à linhagem Oceano Índico (IOL), responsável por epidemias nas ilhas do Oceano Índico, na Índia continental e na Europa, a partir de 2004 (VOLK *et al.*, 2010). Durante isolamento viral realizado, em dezembro de 2005, na Ilha da Reunião, mutação A226V na glicoproteína E1 apareceu em mais de 90%, não estando

presentes nas fases iniciais do surto, fato relacionado à adaptação do vírus ao mosquito transmissor presente no lugar, *Aedes albopictus*, aumentando a afinidade para replicação no mesmo nível (CAGLIOTI *et al.*, 2013; TSETSARKIN *et al.*, 2011; BURT *et al.*, 2012; STAPLES *et al.*, 2009). O genótipo predominante nas Américas é o genótipo Asiático (FERANDEZ; NAVARRO, 2015). A distribuição geográfica dos diferentes genótipos é apresentada na Figura 2.

Figura 2. Genótipos do vírus Chikungunya (As: asiático, ECSA: leste-centro-sul africano, Waf: africano ocidental). Distribuição de *Aedes aegypti* (área laranja), *Aedes albopictus* (área amarela), ou ambos (área verde).



Fonte: Adaptado de REZZA, 2014.

Populações de *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* coletadas nas Américas têm sido relatadas como suscetível a ambas as cepas IOL e asiática do CHIKV (VEGA-RÚA *et al.*, 2014). Assim, os mosquitos de regiões temperadas, bem como tropicais, subtropicais do norte, centro e sul-americanos dessas duas espécies são vetores eficientes do CHIKV (VOSS *et al.*, 2010).

No Brasil, as análises epidemiológicas e filogenéticas identificaram o genótipo asiático como responsável pela transmissão autóctone no Estado do Amapá. Por outro lado, em Feira de Santana, foi isolado o genótipo ECSA, no ano de 2014, cuja introdução foi resultante da imigração de paciente proveniente de Angola, o caso índice que desenvolveu sintomas da doença na cidade da Bahia (NUNES *et al.*, 2015). Curiosamente, esse mesmo genótipo foi detectado dois anos depois no Estado de Sergipe, concorrendo com o aumento dos casos de CHIKV (SILVA *et al.*, 2017).

Devido à notificação desses dois genótipos do CHIKV, em diferentes regiões do Brasil, é necessária vigilância contínua desse vírus, principalmente em áreas de alto risco que

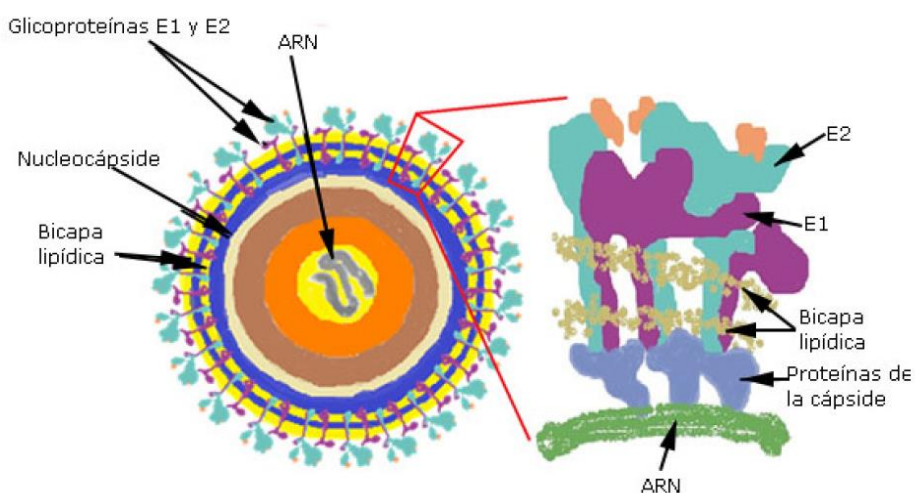
possuem o vetor endêmico, bem como cocirculação do vírus da Dengue e Zika. No entanto, o papel de genótipos distintos na gravidade, prognóstico e cronicidade da doença ainda não é bem compreendido. Além disso, sabe-se que a identificação de mutações no CHIKV tem impacto na vigilância epidemiológica relacionada à infectividade viral e especificidade do vetor (TSETSARKIN *et al.*, 2007).

1.4 Estrutura viral

O Chikungunya é um arbovírus do gênero *Alphavirus*, pertencente à família *Togaviridae*, constituído por RNA (CAGLIOTI *et al.*, 2013), pertence ao complexo antigênico da Floresta Semliki. Entre esses arbovírus capazes de causar doenças em seres humanos estão os vírus Mayaro, O'Nyong-nyong e Ross River (CLETON *et al.*, 2012).

O CHIKV é uma partícula esférica, com aproximadamente 70 nm de diâmetro, formada por um envelope composto por uma bicamada lipídica e 240 cópias da proteína do capsídeo. Nesse envelope, estão inseridos 80 espigões em forma de trímero, formados por glicoproteínas E1 e E2 (THIBERVILLE *et al.*, 2013). O vírus se liga à célula hospedeira, através da glicoproteína E2, incluindo peptídeo de fusão que medeia a entrada da nucleocapsídeo no citoplasma do endossoma. O ciclo de replicação é de aproximadamente 4h (LEUNG *et al.*, 2011). No centro, está o capsídeo que contém uma cadeia de RNA. Na superfície, localizam-se as glicoproteínas E1 e E2 do envelope, junto com a bicamada lipídica. A direita, uma abordagem das espículas protéicas e das glicoproteínas do envelope com domínios transmembranosos que interagem com as proteínas do capsídeo (Figura 3) (FERNANDEZ; NAVARRO, 2015).

Figura 3. Representação do vírus Chikungunya.



Fonte: Adaptado de FERNANDEZ; NAVARRO, 2015.

1.5. Vetores e Transmissão

A capacidade de um vetor para adquirir um patógeno e com sucesso transmiti-lo para outro hospedeiro suscetível é influenciada por alguns fatores intrínsecos (por exemplo, vetor e genética viral, competência vetorial e traços da história de vida do vetor) e extrínsecos (por exemplo, temperatura, chuvas e uso da terra), fatores que, por sua vez, influenciam a atividade do vírus e a biologia do mosquito, em muitos aspectos (KRAMER; CIOTA, 2015).

CHIKV é transmitido aos seres humanos por mosquitos do gênero *Aedes* spp, *Aedes albopictus* e, particularmente, *Aedes aegypti*, que é um dos vetores mais eficientes para arbovírus. Essa eficiência é, principalmente, porque este gênero é altamente antropofílico e vive na proximidade de seres humanos (COFFEY *et al.*, 2014).

Aedes albopictus é o segundo maior transmissor do CHIKV. Uma mutação associada a uma substituição de aminoácidos na glicoproteína envolvida (E1-A226V) permitiu ao vírus se adaptar melhor ao vetor, aumentando, assim, a capacidade de transmitir e disseminar o vírus (TSETSARKIN *et al.*, 2007).

Na epidemia por CHIK, ocorrida na Ilha da Reunião, em 2005-2006, destacou-se com o vetor *A. albopictus*, enquanto *A. aegypti* foi importante para disseminação do CHIKV na Índia (KRAMER *et al.*, 2015).

A entrada, permanência e expansão dos mosquitos do gênero *Aedes* nas Américas está associada a fatores como desmatamentos, mudanças climáticas, ausência de água, saneamento básico, urbanização desorganizada e deslocamentos populacionais, os quais podem direcionar caminhos das doenças, sendo influenciados pelas adaptações genéticas dos vírus a hospedeiros, vetores, mutação viral e novos ambientes (DONALISIO *et al.*, 2017).

Dois distintos ciclos de transmissão tem sido bem documentados: silvestre e urbano. Na África, o *Alphavirus* circula em complexos ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos. A transmissão no ciclo silvestre pode se espalhar infectando pessoas que moram próximas ao habitat silvestre. O mosquito silvestre, vetor do CHIKV, inicia uma transmissão inter-humana durante pequenos surtos. Epidemias ocorrem na África, quando o CHIKV é introduzido em áreas urbanas, onde vetores antropofílicos, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, podem iniciar transmissão homem-mosquito-homem. O CHIKV é capaz de iniciar transmissão em ciclo urbano sustentado que depende apenas do *Aedes aegypti* e/ou do *Aedes albopictus* e do homem como hospedeiro e amplificador do vírus (GALÁN-HUERTA *et al.*, 2015).

Outras espécies de mosquitos, de diferentes partes do mundo, têm a capacidade de transmitir CHIKV, incluindo: *Eretmapodites chrysogaster*, *Culex annulirostris*, *Mansonia*

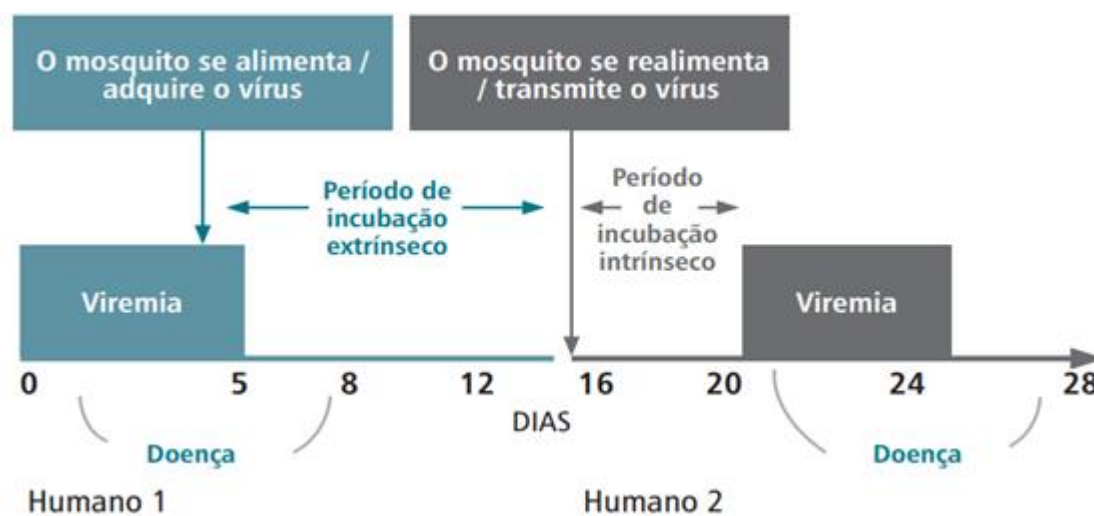
uniformis e *Anopheles stephensi*. A transmissão através destes vetores está relacionada à distribuição geográfica e aos tipos de ciclos de transmissão (COFFEY *et al.*, 2014).

Existem casos documentados sobre a transmissão do CHIKV por outros mecanismos, além do vetorial, como a transmissão do vírus da mãe para criança, quando a gestante estiver infectada, levando, muitas vezes, a uma infecção neonatal grave e até óbito (GÉRARDIN *et al.*, 2008a; OLIVEIRA *et al.*, 2018). Também foram documentados casos por transmissão sanguínea, por meio da manipulação de sangue infectado por profissionais de laboratório. Essa possibilidade gera preocupação também na transfusão de sangue e a doação de órgãos para transplantes (PETERSEN *et al.*, 2010; STAPLES *et al.*, 2009). Outro estudo demonstrou a transmissão pela via ocular, o CHIKV foi detectado em quatro dos 12 doadores saudáveis de enxerto de córnea, demonstrando o risco potencial de transmissão durante o transplante de tecido (COUDERC *et al.*, 2012).

1.6 Fisiopatologia

Após período de incubação médio de dez dias, o mosquito torna-se capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro suscetível, tal como um humano. Em humanos picados por um mosquito infectado, os sintomas da doença aparecem após um período de incubação intrínseco médio de 3-7 dias (intervalo 1-12 dias) (Figura 4) (BRASIL, 2014).

Figura 4. Períodos de incubação extrínseca e intrínseca para o CHIKV.

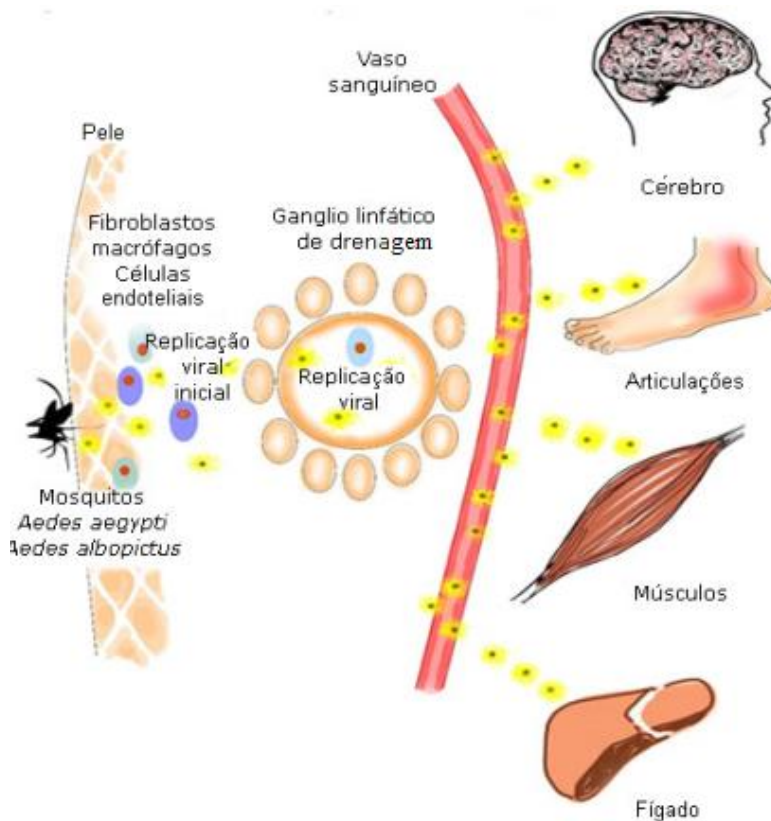


Fonte: BRASIL, 2014.

Após a picada do mosquito, os vírus atingem o nível intradérmico e estes entram nos

capilares subcutâneos. Depois da replicação inicial no nível das células que são suscetíveis, como fibroblastos e macrófagos, atingem os linfonodos. Posteriormente, migram pela corrente sanguínea para o fígado, músculos, articulações e cérebro. Durante a primeira semana de infecção, a carga viral pode atingir 10^9 cópias/mL no sangue. A viremia no hospedeiro vertebrado pode durar dois a 10 dias após a infecção (Figura 5) (KAM *et al.*, 2009; PANNING *et al.*, 2008). Ainda pode ocorrer alguns eventos patológicos subclínicos, como no fígado (apoptose de hepatócitos) e nos órgãos linfoides (adenopatia), enquanto a dor muito forte e a evolução para artrite em alguns casos, estão associadas à infiltração de células mononucleares e replicação viral nos músculos e articulações (KOHLENER *et al.*, 2018).

Figura 5. Representação esquemática da disseminação do CHIKV para os órgãos-alvo.

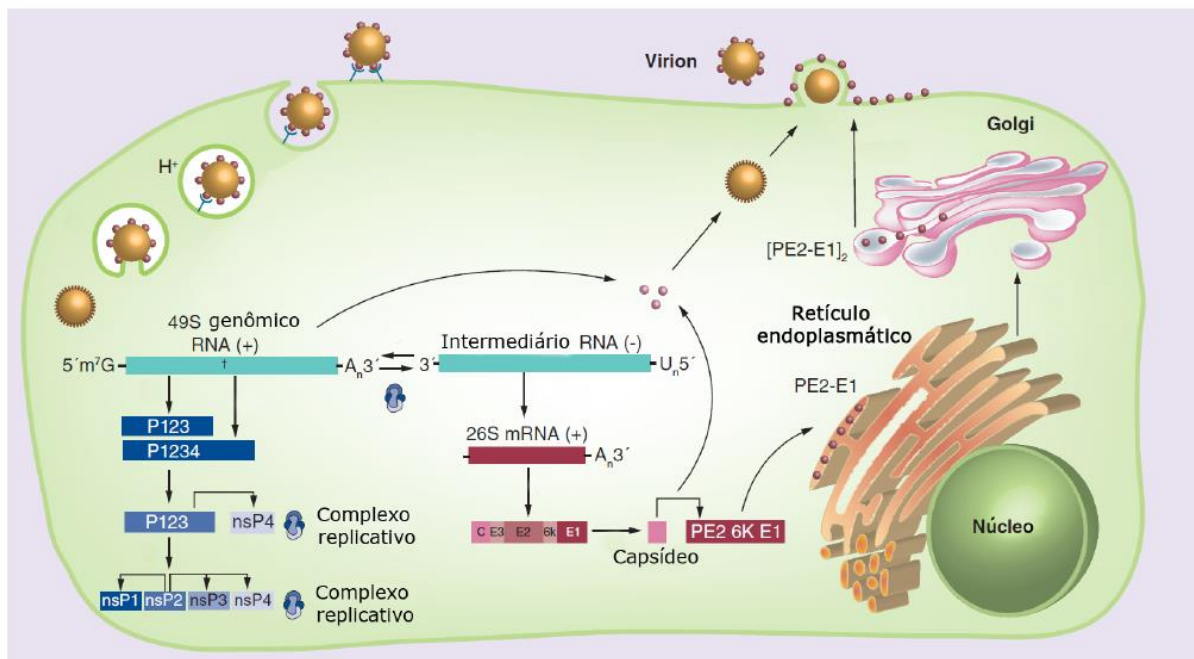


Fonte: Adaptado de FERNANDEZ; NAVARRO, 2015.

CHIKV entra na célula alvo por endocitose mediada pelo receptor. Após a formação do endossoma, as mudanças no pH promovem mudanças conformacionais nas proteínas do envelope, acarretando a fusão da membrana viral com a membrana endossomal. Depois do RNA viral ser liberado no citoplasma, é traduzido para formar as quatro proteínas do complexo de replicação viral (nsP1-nsP4), em seguida, ocorre a síntese do RNA subgenômico e genômico.

O RNA subgenômico é traduzido nas proteínas estruturais da cápside, pE2 (precursor de E2 e E3), E1 e 6K, que se associam para formar a nucleocapsídeo, incorporando o RNA genômico durante o processo de maturação. As proteínas precursoras de envelope são transportadas para o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi, onde são submetidas a modificações pós-transducionais para formar o heterodímero E-E2. Essas proteínas são transportadas para membrana celular do hospedeiro para formar picos de envelope viral. O vírus é, então, liberado da célula hospedeira, através do processo de brotamento (Figura 6) (LUM; NG, 2015; SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Figura 6. Ciclo replicativo dos *Alphavirus*.



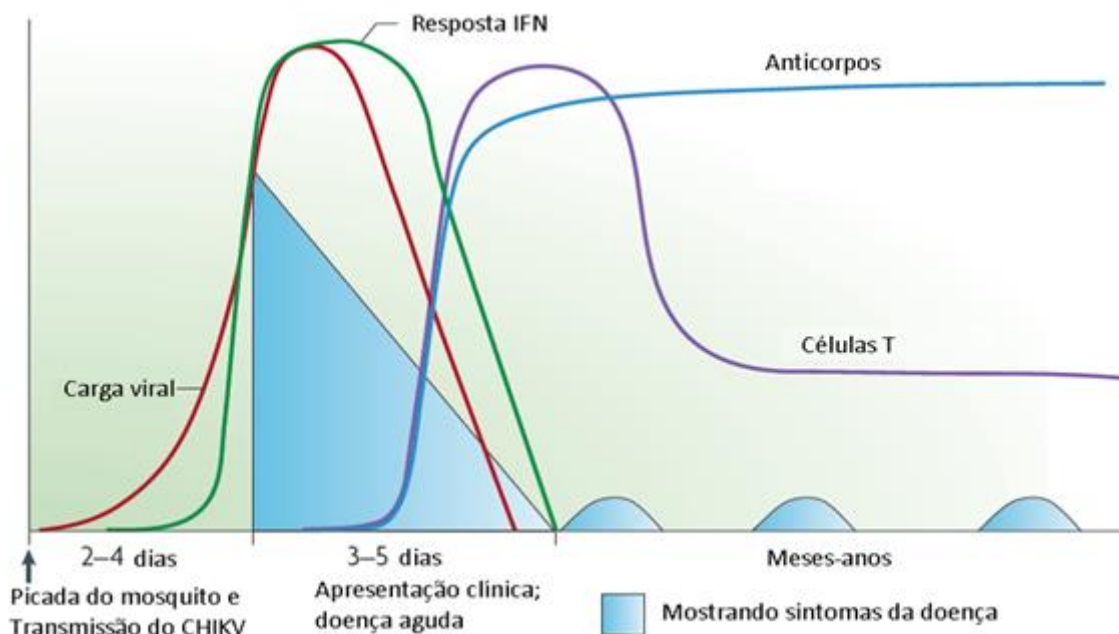
Fonte: Adaptado de MOTA *et al.*, 2015.

Empenho foi realizado para descrever o tropismo e a replicação do CHIKV em sistemas de cultura celular e em modelos animais para entender melhor a patogênese do CHIKV. Estudos, nos anos 1960-1980, mostraram que o CHIKV cresce em painel de linhagens celulares não humanas, incluindo células Vero, células embrionárias de galinha, BHK21 e L929 células semelhantes a fibroblastos e HEp-2 células hepáticas (GLASGOW, 1966; RINALDO *et al.*, 1975; HAHON; ZIMMERMAN, 1970; SIMIZU *et al.*, 1984). Em experimentos de cultura de tecidos humanos, o vírus se replica em várias células aderentes, como células primárias e linhas celulares epiteliais e endoteliais, fibroblastos e, em menor grau, monócitos. Em contraste com as células aderentes, as células B e T não são suscetíveis à infecção pelo CHIKV *in vitro* (SOURISSEAU *et al.*, 2007; SOLIGNAT *et al.*, 2009). Como em outros *Alphavirus*, o CHIKV é altamente citopático em culturas de células humanas e a morte celular

apoptótica ocorre em células infectadas (SOURISSEAU *et al.*, 2007). Este padrão de replicação provavelmente governa as propriedades patológicas do vírus (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Depois da transmissão pelo mosquito, os indivíduos infectados apresentam início agudo da doença, dois a quatro dias após a infecção. O início da doença coincide com o aumento do título viral, que desencadeia a ativação de resposta imune inata, com produção de interferons(IFNs) tipo I. Os pacientes eliminam o vírus uma semana após infecção, e somente neste momento, há evidência de imunidade adaptativa específica ao CHIKV (isto é, respostas mediadas por células T e anticorpos) (Figura 7) (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Figura 7. Patogênese do vírus Chikungunya.



Fonte: adaptado de SCHWARTZ;ALBERT, 2010.

A resposta inflamatória resultante coincide com a produção de mediadores imunes e infiltração de articulações e tecidos circundantes por células imunes (BURT *et al.*, 2017). Em estudo que avaliou os mediadores imunes de pacientes infectados com CHIKV, foram encontrados níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento (interferons α e γ , interleucina 6 e outros) (TENG *et al.*, 2015). Ao nível celular, o número de células efetoras CD4+ e CD8+ T parece ser aumentado em pacientes com manifestações reumáticas crônicas após infecção CHIKV (MINER *et al.*, 2015). Esta descoberta sugere que as células T desempenham papel importante na patogênese da artrite induzida por CHIKV (BURT *et al.*, 2017; TEO *et al.*, 2013).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor musculoesquelética e da artrite crônica, após infecção pelo CHIKV, são parcialmente conhecidos. Acredita-se que esses sintomas sejam decorrentes do escape precoce do CHIKV do interior dos monócitos e consequente relocação nos macrófagos sinoviais. Essa hipótese tem sido reforçada pela observação da persistência, por tempo prolongado, do CHIKV, em tecidos musculares, articulares, hepático e linfóide (LABADIE *et al.*, 2010).

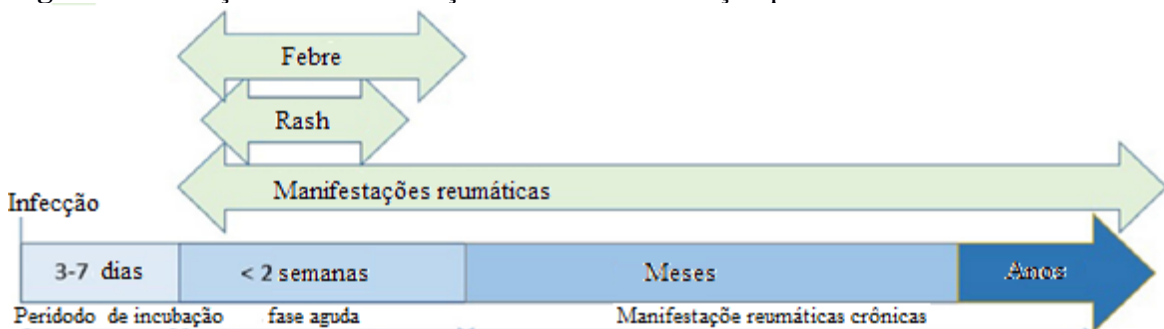
Em modelo em macacos, proteínas virais foram detectadas em macrófagos muito tempo depois da fase aguda, o que sugere a persistência do vírus ou, pelo menos, partículas virais (LABADIE *et al.*, 2010). São necessários mais estudos para intensificar o conhecimento da fisiopatologia do CHIKV, designadamente porque as drogas imunossupressoras que podem ser utilizados para tratar a artrite podem ter impacto negativo no contexto da infecção persistente (HUA; COMBE, 2017).

1.7 Aspectos clínicos da CHIK

A infecção por CHIKV é caracterizada como doença reumática debilitante associada à inflamação, dor articular e destruição de tecidos musculoesqueléticos. A artrite é mais frequentemente simétrica, na fase aguda (SIMON *et al.*, 2015). A infecção, geralmente, é autolimitada e os sintomas agudos, geralmente, se resolvem em uma semana, no entanto, a dor articular pode persistir por anos (BORGHERINI *et al.*, 2008; COUTURIER *et al.*, 2012).

A doença causada pelo CHIKV pode evoluir em três fases: aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda tem duração de até duas semanas. Caso as dores articulares persistam, caracteriza-se o início da fase pós-aguda, que pode durar até três meses. Quando os sintomas ainda persistirem, tem início a fase crônica. Ainda podem ocorrer as manifestações atípicas da CHIK, casos em que não apresentam febre, nem dor articular, afetando diversos órgãos e sistemas do corpo humano (Figura 8) (BRASIL, 2017b).

Figura 8. Evolução das manifestações clínicas da infecção pelo CHIKV.



Fonte: Adaptado de HUA; COMBE, 2017.

1.7.1 Fase aguda

A fase aguda é, geralmente, caracterizada pela tríade clássica: febre, artralgia intensa e erupções cutâneas (KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012). A febre que ocorre repentinamente pode ser contínua, intermitente ou bifásica, de curta duração (BRASIL, 2017b). A artralgia que ocorre nos dias iniciais da doença está em quase 100% dos pacientes e pode desenvolver artrite progressivamente dentro de pouco dias. As manifestações cutâneas são observadas com frequência variável, envolvem, principalmente, rosto, tronco e extremidades. Essas manifestações, comumente, aparecem após a artralgia e a mialgia, entre o segundo e o quinto dia após o início da doença, persistindo por dois a três dias (KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012). Exantemas maculares e maculopapulares, eritema difuso, com ou sem prurido, e edema facial são as apresentações mais comuns. Outros tipos de lesões cutâneas-mucosas também podem ser observados nesta fase aguda, como vesículas, bolhas, dermatite esfoliativa, eritema nodoso, hiperpigmentação, fotossensibilidade, exacerbação de dermatoses existentes, como psoríase e úlceras, envolvendo a mucosa oral (BORGHERINI *et al.*, 2008). Nessa fase, ainda podem aparecer outros sintomas, como dor de cabeça, confusão transitória, fadiga, calafrios, náuseas, vômitos, anorexia, dor nas costas, conjuntivite e outras manifestações oculares (KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012).

Durante a fase aguda, observaram-se sintomas que afetam diretamente a vida diária dos pacientes. Na Ilha da Reunião, pesquisa realizada com pessoal militar durante as epidemias de 2006 avaliou o impacto da CHIK na qualidade de vida dos entrevistados. Este estudo mostrou que 37,2% dos participantes relataram fadiga incapacitante durante a fase aguda e que 47,3% dos indivíduos relataram fadiga substancial ou extrema. De acordo com o mesmo estudo, 4,6% dos pacientes relataram estar extremamente deprimidos e 35,5% relataram sentir-se desmotivados para realizar atividades diárias (QUEYRIAUX *et al.*, 2008).

Formas graves da infecção aguda têm sido observadas em diferentes grupos etários, não apenas em pacientes idosos. Essas formas envolvem sistema nervoso central, respiratório e urinário. Ocasionalmente, a descompensação de doença crônica pré-existente, particularmente cardiovascular, respiratória, renal e doença autoimune podem ocorrer (RENAULT *et al.*, 2007).

1.7.2 Fase pós-aguda

Esta fase começa após o 14º dia das manifestações clínicas e continua por três meses (SIMON *et al.*, 2015). Apenas pequena proporção de pacientes permanece completamente assintomática após duas a três semanas do início da doença. De modo geral, a maioria dos pacientes exibe apenas melhorias transitórias na condição clínica e as recidivas ocorrem após breve período de "cicatrização". Além disso, a poliartralgia persistente ou poliartrite sem qualquer alteração na intensidade foi relatada por porcentagem considerável de pacientes, o que requer medicação analgésica ou anti-inflamatória para aliviar a dor. O recrudescimento de manifestações clínicas pré-existentes parece, realmente, ocorrer nesses pacientes, embora em menor intensidade (CUNHA; TRINTA, 2017).

Na fase pós-aguda, ocorre a persistência dos eventos inflamatórios iniciais, incluindo artralgia, artrite (sinovite com ou sem derrame), tenossinovite, periostite, bursite, entesite e tendinite, com risco de ruptura do tendão. Frequentemente, associa descompensação de artropatia degenerativa ou traumática preexistente, como osteoartrite ou tendinite, por vezes, calcificada, e eventos locais, como edema reacionário, síndromes de aprisionamento, rigidez articular ou dor neuropática. A rigidez articular da manhã, a dor neuropática e os fenômenos vasculares periféricos, como a síndrome de Raynaud, também foram descritos (SIMON *et al.*, 2015). Ainda podem estar presentes nessa fase astenia, exantema maculopapular, lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Também, poderão surgir doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Caso esses sintomas persistirem por mais de três meses, dará início a fase crônica (BRASIL, 2017b).

1.7.3 Fase crônica

A doença é considerada crônica quando a artralgia persiste por mais de três meses. A porcentagem de pacientes que evoluem para fase crônica varia de 40-80% (CHOPRA *et al.*, 2012; SISSOKO *et al.*, 2008) e podem sofrer manifestações clínicas por alguns meses ou mesmo anos (SIMON *et al.*, 2015).

A artrite, induzida pelo CHIKV, durante a fase crônica, é semelhante à artrite reumatóide. Acredita-se que os macrófagos imunossupressores, anticorpos IgG3, ativação de células T CD4 +, associados à resposta inflamatória e possível persistência do vírus em sítios ocultos contribuem para o desenvolvimento da artrite induzida pelo CHIKV (BOUQUILLARD, 2018). Outras manifestações durante a fase crônica são descritas, como fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor

neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão (BRASIL, 2017b). Quanto à resolução, pode progredir para a cura sem sequelas, espontaneamente ou após tratamento, persistência dos sintomas articulares ou gerais (SIMON *et al.*, 2015).

Diferenças significativas no espectro de manifestações clínicas e em intensidade e frequência podem ocorrer durante esta fase. Como na fase aguda, durante a doença crônica, a artralgia e a artrite tendem a ser bilaterais e simétricas e podem ser migratórias, com dor assumindo característica intermitente ou constante, possivelmente acompanhada de edema articular ou rigidez articular matinal. Quando ocorre edema, a vermelhidão e o calor, geralmente, não estão presentes (CUNHA; TRINTA, 2017).

A infecção por CHIKV tem impacto negativo na qualidade de vida da maioria dos pacientes crônicos, não se limitando à doença aguda. Além disso, pode durar vários anos após a recuperação clínica (RAMACHANDRAM *et al.*, 2012).

1.7.4 Manifestações atípicas

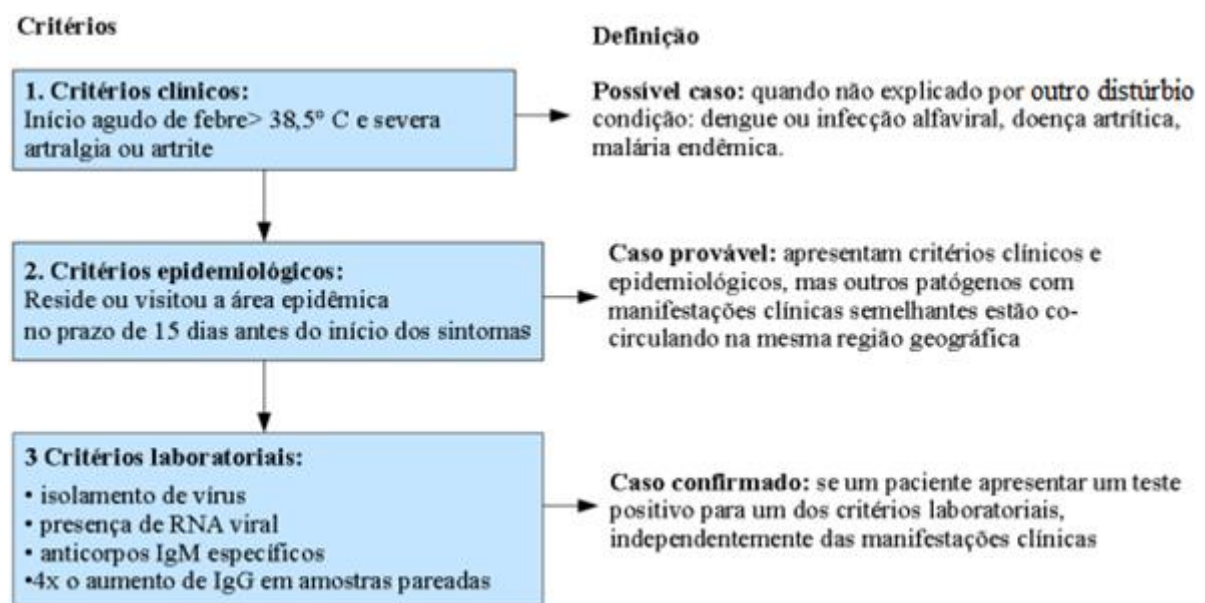
Algumas manifestações atípicas foram descritas, incluem: meningoencefalite e convulsões, síndrome de Guillain Barré, síndrome cerebelar, paresia, paralisia flácida aguda e neuropatia, miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmias. A hepatite fulminante em pacientes com doença hepática crônica, pancreatite, distúrbios endócrinos, epidermólise extensa, insuficiência respiratória e envolvimento renal, sob a forma de insuficiência renal aguda (KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012). Manifestações oculares também foram associados ao CHIKV após infecção (LALITHA *et al.*, 2007). Também foram descritos sintomas psiquiátricos em pacientes com CHIK, como episódios depressivos e transtorno de ansiedade (BHATIA *et al.*, 2015).

A morbidade dessas complicações provavelmente é significativa, especialmente em momentos de epidemia, quando as infecções CHIK se espalham rapidamente. Além disso, a análise da mortalidade, nos tempos de epidemia, mostrou aumento nos casos de óbito, mas não diretamente atribuídos à doença. A infecção por CHIK não deve ser considerada doença com curso benigno (RAJAPAKSE *et al.*, 2010).

1.8 Diagnóstico

A infecção por CHIKV é diagnosticada com base em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Início agudo de febre e artralgia intensa ou artrite que não é explicado por outros distúrbios, é considerado como possível caso de CHIK. O caso torna-se provável se o paciente viveu ou visitou áreas epidêmicas, sendo confirmado quando é positivo em pelo menos um teste laboratorial (Figura 9) (WHO, 2009).

Figura 9. Critério diagnóstico da infecção por CHIKV.



Fonte: adaptado: BURT *et al.*, 2012.

Os testes biológicos irão depender do estado clínico do paciente. Em casos dos sintomas atípicos, desfecho complicado ou anormal, é necessária diferenciação de diagnósticos para sepsis, dengue (possível coinfeção), malária, leptospirose, reações imunológicas pós-estreptocócicas e outras infecções primárias virais, necessitando realizar exames laboratoriais adicionais (SIMON *et al.*, 2015).

As amostras clínicas utilizadas para o diagnóstico podem ser: sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano (LCR), saliva e urina. As amostras destinadas ao isolamento viral e à pesquisa de RNA devem ser mantidas em freezer -70°C até o uso. Amostras para sorologia podem ser mantidas a -20°C. O descongelamento repetido dessas amostras deve ser evitado (BRASIL, 2017b).

O diagnóstico laboratorial confirmativo da infecção pelo CHIKV baseia-se no isolamento viral, na identificação de RNA viral através de técnicas moleculares, como RT-

PCR, em tempo real e a detecção de anticorpos IgM e IgG, por meio de testes sorológicos, utilizando ensaios imuno-absorventes enzimáticos (ELISA) e/ou testes imunocromatográficos rápidos. O tipo de teste escolhido dependerá do tempo decorrido entre o início dos sintomas e dia da coleta da amostra (Lo PRESTI *et al.*, 2014).

1.8.1 Isolamento viral

Esta técnica utiliza replicação viral, produzida através de cultura em células, permitindo isolamento destas. É feita em mosquitos coletados no campo ou em amostras de soro na fase aguda (≤ 8 dias). O soro obtido de sangue total colhido durante a primeira semana de doença deve ser transportado refrigerado (entre 2°C-8°C ou gelo seco) o mais rapidamente possível, dentro de 48 horas, para o laboratório para ser inoculado em linhagem de células sensíveis ou uso de camundongos (PAHO, 2011).

CHIKV produz efeito citopático em, aproximadamente, três dias, quando inoculado em variedade de tipos celulares. As principais linhagens celulares utilizadas são Vero, BHK-21 e HeLa. A confirmação do isolamento de CHIKV pode ser através de imunofluorescência ou RT-PCR. Embora o isolamento viral seja método altamente específico, o tempo necessário para obter resultados é longo (BRASIL, 2014).

Apesar de ser considerado o padrão ouro para detecção, o isolamento viral feito em linhagens celulares não é considerado ideal para diagnóstico precoce, devido ao fato de ser bastante demorado e trabalhoso (WEAVER *et al.*, 2016).

1.8.2 Sorologia

Pacientes infectados com CHIKV respondem com a produção de anticorpos na fase inicial da doença, podendo ser detectadas concentrações de imunoglobulina M (IgM) de três a oito dias após o início dos sintomas e pode persistir por meses até dois anos, bem como imunoglobulina G (IgG) anti-CHIKV, neutralizantes, detectada a partir de quatro a dez dias do início dos sintomas e podem persistir por anos e, possivelmente, pelo resto da vida. Os anticorpos são importantes para depuração da infecção viral. Os anticorpos neutralizantes persistem por pelo menos 21 meses e, provavelmente, por anos, protegendo contra novas infecções por CHIKV (BURT *et al.*, 2017; WERVER; LECUIT, 2015).

Diferentes técnicas comercialmente disponíveis podem detectar os anticorpos IgM ara CHIK. Porém, a sensibilidade é obtida através de técnicas que usam o vírus completo como antígeno, comparada aquelas que usam proteínas recombinantes (PAHO, 2011).

O soro obtido a partir de sangue total é utilizado em *enzyme-like immunosorbent assay* (ELISA) e teste de neutralização por redução de placas (PRNT). PRNT é necessário para confirmar a MAC-ELISA, uma vez que a reatividade cruzada no MAC-ELISA entre alguns dos membros do sorogrupo do vírus da Floresta de Semliki (SFV) foram observados (por exemplo, o vírus Mayaro). Em situações em que o ensaio PRNT não está disponível, outros testes sorológicos, por exemplo, inibição da hemaglutinação (HI), podem ser usados, para identificar infecção por alfavírus; no entanto, o PRNT é necessário para confirmar infecção recente por CHIKV (PAHO, 2011).

Outra estratégia para confirmação laboratorial é a sorologia pareada. Neste caso, duas amostras devem ser coletadas, a primeira na fase aguda da doença e a segunda, aproximadamente, 15 dias após a primeira. O aumento de quatro vezes no título dos anticorpos demonstra a reatividade específica (BRASIL, 2017b).

1.8.3 RT-PCR

A reação da polimerase em cadeia é uma técnica de biologia molecular empregada para obter-se amplificação exponencial de pequenas quantidades de DNA *in vitro*, empregando elementos do processo natural de replicação do DNA. A RT-PCR é utilizada para amplificação do RNA, necessária para síntese de DNA complementar, através da transcriptase reversa. A fita de DNA complementar sintetizada servirá de molde para reação da polimerase em cadeia (HUGGETT *et al.*, 2005).

Trabalhos utilizando RT-PCR em tempo real para detectar RNA do CHIKV foram descritos, visando identificar o gene NSP1 ou E1. Estes testes moleculares são capazes de detectar o RNA viral somente durante a fase virêmica em pacientes, que geralmente dura do dia zero ao dia seis, após a infecção (PASTORINO *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2005; WU *et al.*, 2018).

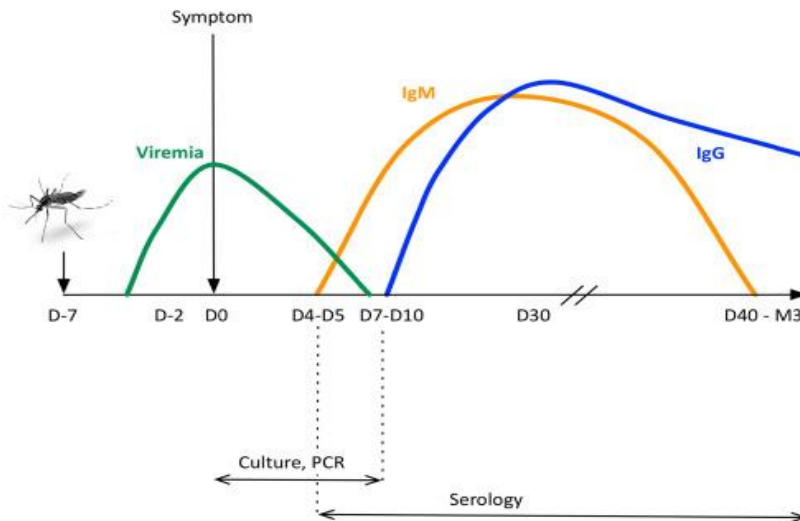
A RT-PCR pode ser projetada em ensaio multiplex para detectar outros arbovírus, o que pode ser útil para triagem de pacientes, sobretudo, em áreas de cocirculação viral (WEAVER; LECUIT, 2015).

Ao considerar a sensibilidade, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) recomenda o uso de protocolos do RT-PCR CHIKV do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Instituto Pasteur. Soro e líquido são utilizados para os testes de Reação da Polimerase em Cadeia, assim como o isolamento do vírus (GALÁN-HUERTA *et al.*, 2015).

Com a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) do vírus CHIK, é possível obter

diagnóstico mais rápido. Em geral, a sequência dos testes realizados são: RT-PCR entre D0 e D5, RT-PCR e sorologia entre D5 e D7, somente sorologia após D7; já a cultura viral não é realizada rotineiramente (Figura 10) (SIMON *et al.*, 2015).

Figura 10. Contribuição do PCR e dos testes sorológicos no diagnóstico de Chikungunya pós-infecção.



Fonte: SIMON *et al.*, 2015.

1.8.4 Diagnóstico em óbitos

Na ocorrência do óbito por suspeita de infecção por arbovírus, destaca-se a importância da realização do diagnóstico histopatológico (presuntivo), seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica e RT-PCR (confirmatórios). Como lesões anatomopatológicas, características de determinadas enfermidades, podem ser encontradas no fígado, baço, coração, linfonodos, pulmão, rins e cérebro, a realização desses exames pode contribuir para determinar as alterações relativas aos óbitos por arbovirose (BRASIL, 2016).

A técnica de imunohistoquímica é utilizada para se determinar a presença de antígenos virais em amostras de muitos tecidos fixados em formalina (JESSIE *et al.*, 2004). O procedimento da imunohistoquímica, segundo metodologia preconizada por Hall (1991), de modo geral, consiste em demonstrar os antígenos virais em secções de tecido por procedimento de avidina-biotina peroxidase. A técnica tem apresentado resultados positivos, possibilitando, inclusive, análises retrospectivas, com a identificação do vírus em fragmentos obtidos há bastante tempo (MIAGOSTOVICH *et al.*, 1997).

O estudo histopatológico das vísceras, nos casos que evoluíram para óbito, permite identificar e avaliar a magnitude das alterações morfológicas induzidas pela ação direta ou

indireta do vírus nos tecidos e órgãos afetados. Uma vez processadas, as amostras incluídas em parafina podem compor valioso arquivo biológico, prestando-se desde o estudo em microscópio óptico de cortes corados por Hematoxilina-Eosina (H&E), colorações histoquímicas e imunohistoquímicas, até estudos com utilização de técnicas moleculares, como hibridização *in situ* e PCR (BRAGA, 2014).

Além dessas técnicas, o diagnóstico do CHIKV em óbitos pode também ser realizado utilizando-se de outros materiais biológicos, como sangue e líquido.

1.9 Óbitos por Chikungunya

Apesar da infecção por CHIKV ser considerada, geralmente, benigna, está sendo cada vez mais frequente a publicação de trabalhos relatando aumento da mortalidade, como também a descompensação de doenças pré-existentes em pacientes que foram infectados por CHIKV (CUNHA; TRINTA, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018; CAVALCANTI *et al.*, 2018).

A primeira epidemia por CHIK conhecida ocorreu na Ilha de Reunião, entre 2005 e 2006, foram reportados 203 óbitos associados a CHIK, dentre 244.000 casos estimados. Dos 244.000 casos, 121 (60%) dos óbitos foram causados diretamente pela infecção, ou indiretamente, principalmente devido à descompensação de comorbidades prévias (RENAULT *et al.*, 2007).

No estudo realizado por Jossieran *et al.* (2006), em que compararam o número de mortes que ocorreram na mesma Ilha de Reunião, durante o período da epidemia de CHIK, com outras causas de morte, observaram aumento de 260 óbitos registrados em um mesmo período. Um mesmo estudo foi realizado na cidade de Ahmedabad, Índia, em que também compararam a média de mortes por qualquer causa durante 2002-2005 com o ano de 2006, que foi atingido por surto de Chikungunya. Ao ponderar o aumento da população, 3.506 mortes excedentes ocorreram acima da taxa esperada para aquele ano (MAVALANCAR *et al.*, 2008). Dois outros estudos, um na Ilha Maurícia (com uma população de 1,2 milhões), e outro na cidade de Port Blair, na Índia (com 136.000 habitantes), também observaram, respectivamente, 742 e 72 mortes excedentes, após epidemia de Chikungunya durante os meses de pico do surto (BEESON *et al.*, 2008).

Apesar de terem sido relatados óbitos atribuídos a CHIK em vários países, as altas taxas de mortalidade descritas podem ter sido subestimadas, em função das muitas mortes que não foram identificadas ou notificadas pelos órgãos responsáveis (BRITO, 2007).

A análise isolada de altas taxas de ataque da doença e letalidade, como as descritas na Ilha da Reunião, quando projetadas para países tropicais com grande número de habitantes, têm potencial para gerar elevado número absoluto de fatalidades. Mesmo sem considerar as subnotificações ou excesso de mortes despercebidas por assistência potencialmente relacionada ao CHIKV. No Brasil, esses números podem assumir proporções alarmantes. Quando comparado com a Dengue, é pertinente questionar se o maior número de mortes por Chikungunya se deve a uma virulência mais expressiva do vírus ou reflexo das altas taxas de ataque. Em virtude da imprecisão dos números disponíveis no Brasil, a análise pode ser procedida para diferentes cenários (BRITO, 2017).

Desde a chegada do CHIKV, no Brasil, em 2014 (NUNES *et al.*, 2015), ocorreu aumento significativo no número de óbitos causados por essa infecção. Em 2015, foram registrados 14 óbitos, enquanto nos anos de 2016 e 2017, houve 216 e 189, respectivamente em nosso país, tendo, o Estado do Ceará o maior número de óbitos por CHIK, em 2017 (BRASIL, 2018).

No Ceará, entre os anos de 2016 e 2017, somaram-se 219 óbitos por CHIK, sendo 173 somente em 2017, número quase oito vezes maior que os óbitos por Dengue registrados no mesmo período (CEARÁ, 2018).

1.10 Importância do Serviço de Verificação de Óbitos para saúde pública

A Portaria ministerial 1405/2006 criou a Rede Nacional de Serviços de Verificação de Óbitos (SVO), com a finalidade de esclarecer a *causa mortis* em casos de morte natural, sem assistência médica, e os de causas não determinadas ou mal definidas em vida. Também considera a importância de elucidar a *causa mortis*, especialmente aqueles de interesse da vigilância epidemiológica (BRASIL, 2006).

A necrópsia e estudos pós-morte aumentaram a compreensão de como os micro-organismos podem causar doenças em hospedeiro humano, especialmente em ocorrências passadas de doenças infecciosas emergentes e reemergentes, provando ser instrumento patológico relevante (SCHWARTS; HERMAN, 1996).

A investigação de óbitos por arboviroses é obrigatória. Recomenda-se investigar oportunamente todo óbito de caso suspeito ou confirmado, visando identificar as causas e propor intervenções que evitem novos óbitos. Esta investigação deve ser iniciada imediatamente após a ocorrência do óbito (COELHO, 2016). No Ceará, essa investigação cabe ao Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF), que passou a colaborar com

diversos grupos de pesquisa, contribuindo para notificação de óbitos suspeitos de arboviroses, tornando-se importante instrumento para vigilância epidemiológica (CAVALCANTI *et al.*, 2018).

Para os óbitos que são encaminhados para o SVO-RF com suspeita de arboviroses, o diagnóstico é realizado através de amostras biológicas que são coletadas durante a necropsia e encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-CE), para realização de exames laboratoriais.

Desde o ano de 2005, óbitos suspeitos de Dengue têm sido encaminhados para necropsia ao SVO-RF, em Fortaleza. Em estudo realizado por Braga (2014), no SVO-RF, em parceria com o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-CE), durante os anos de 2011 e 2012, detectaram 121 casos de Dengue entre 214 suspeitos em amostras de pacientes necropsiados. E, diante do surgimento de novos casos de CHIK, o SVO-RF pode contribuir para identificar, notificar e confirmar casos suspeitos que não foram considerados pelos clínicos nos serviços de saúde (BRAGA, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

Entre os anos de 2016 e 2017, houve epidemia causada pelo vírus Chikungunya, no Ceará, superando, em número, os casos de Dengue. Por se tratar de epidemia recente, há poucos estudos que abordam com detalhes as causas dos óbitos em pacientes que tiveram confirmação laboratorial para Chikungunya. Apesar de estudos anteriores relatarem que CHIK possui baixa taxa de mortalidade, presencia-se ocorrência de elevado número de óbitos no Ceará.

Assim, diante do elevado número de óbitos por CHIK, seja de forma direta ou indireta, e poucos ou nenhum estudo relacionado às causas desses óbitos, é necessária investigação, podendo a realização da necropsia ser contribuição relevante para compreensão de aspectos ligados à ocorrência dessas mortes.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar os principais achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos óbitos por Chikungunya, necropsiados no Ceará, entre os anos de 2016 e 2017.

3.2 Específicos

- Descrever os dados clínicos e laboratoriais dos óbitos confirmados por Chikungunya que foram necropsiados;
- Relatar os achados histopatológicos dos óbitos confirmados por Chikungunya que foram necropsiados;
- Estimar a prevalência das principais comorbidades e codetecções presentes nos óbitos confirmados por Chikungunya;
- Descrever as principais causas imediatas de morte dos óbitos confirmados por Chikungunya.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, transversal, com caráter retrospectivo e abordagem quantitativa.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Serviço de Verificação de Óbitos Dr Rocha Furtado (SVO-RF), situado no Estado do Ceará, Região Nordeste do Brasil.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Óbitos encaminhados ao SVO-RF, que foram necropsiados e confirmados laboratorialmente para Chikungunya, nos anos de 2016 e 2017.

4.3.1 Critérios de inclusão

4.3.1.1 Casos que evoluíram para óbito por Chikungunya, confirmados laboratorialmente, com início de sintomas entre 01/01/2016 e 31/12/2017.

4.3.1.2 Ser residente no Estado do Ceará.

4.3.1.3 Ter sido notificados para Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, como suspeitos de arbovirose.

4.3.1.4 Ter sido necropsiados no SVO-RF.

4.3.2 Critérios de exclusão

4.3.2.1 Prontuários insatisfatórios ou incompletos.

4.4 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

1. Inicialmente, foram identificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) os óbitos confirmados por arboviroses, por critério laboratorial, ocorridos no período do estudo;
2. Posteriormente, selecionados aqueles em que foi realizada necropsia pelo SVO-RF;
3. Após identificação dos casos a serem estudados, a coleta dos dados foi feita por meio de questionário, em que estavam incluídas as variáveis do estudo (APÊNDICE A);
4. Para preenchimento dos questionários, foram revisados prontuários, laudos de necropsias e declarações de óbitos, buscando-se identificar fatores determinantes e relevantes para causas desses óbitos;

5. Para os prontuários em que não constavam laudo da necropsia, foram feitas lâminas a partir de amostras de órgãos e tecidos em blocos de parafina arquivados no laboratório de histologia do SVO-RF, com posterior coloração destas;
6. Prontuários em que constavam o laudo da necropsia, foram realizadas revisões das lâminas;
7. A análise microscópica dessas lâminas foi procedida por dois patologistas. No caso de discordância, as lâminas foram revisadas por terceiro patologista.

As informações que constavam nos prontuários foram confrontadas e complementadas pela revisão das fichas de notificação e investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de prontuários de pacientes que foram internados, fichas de investigação de óbitos disponíveis no Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado (NUVEP-CE) e os relatórios da visita domiciliar realizada com a família dos pacientes que evoluíram para óbito.

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo constam no questionário para coleta de dados (APENDICE A), dividido em parte socioeconômica, com base no registro de entrada da pessoa falecida (ANEXO I) e no perfil socioeconômico do usuário/familiar (ANEXO II): nome, sexo, idade, estado civil, escolaridade, cor da pele, local do óbito. As variáveis contendo dados da história clínica e sobre a necropsia foram baseadas na ficha do procedimento médico (ANEXO III): história clínica, sinais e sintomas, comorbidades, achados macroscópicos e microscópicos. Na ficha de coleta de dados, ainda constavam as variáveis relacionadas aos resultados laboratoriais, como também as causas dos óbitos.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados utilizando-se do programa Epi-info, versão 7.2.2, sendo elaboradas tabelas e gráficos, e posterior comparação com dados obtidos nos formulários.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

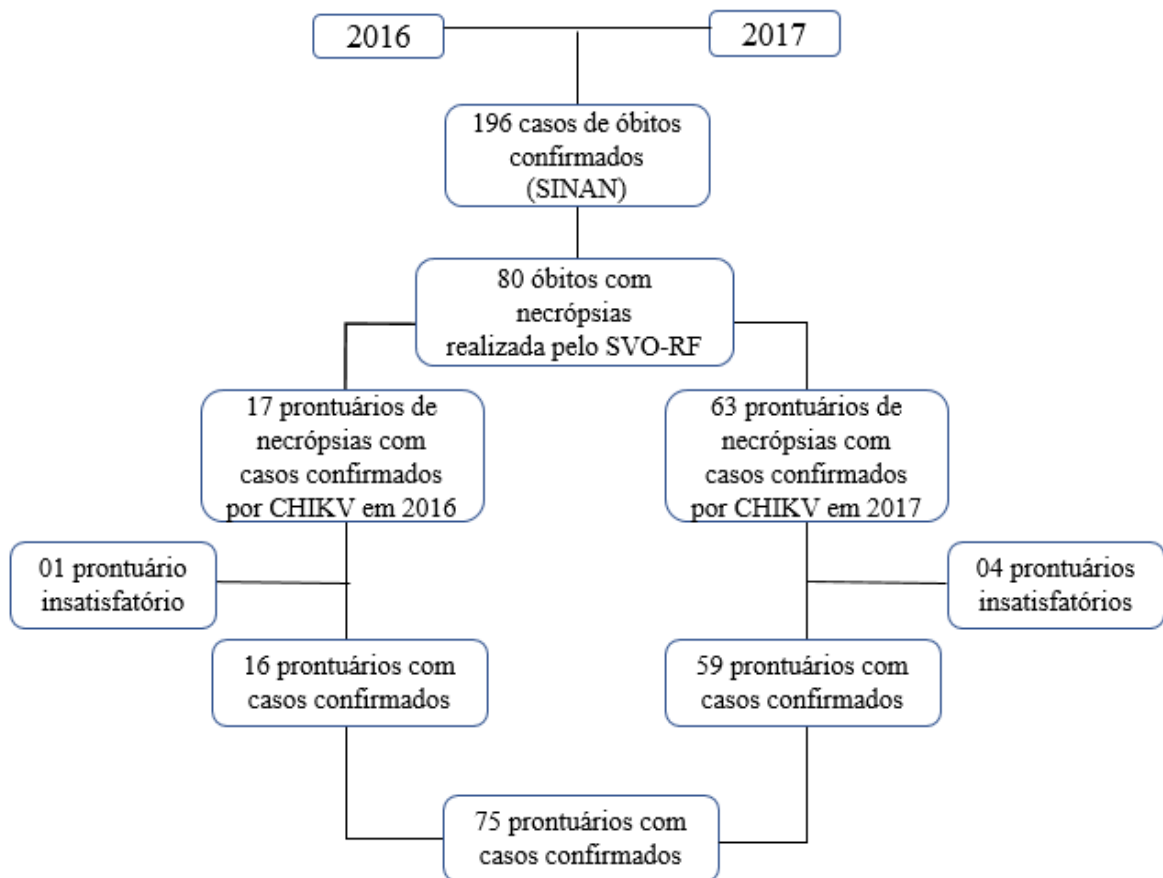
Este estudo seguiu os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, respeitando os princípios fundamentais de autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, por meio do CAAE nº 85921418.3.0000.5054, aprovado em 5 de abril de 2018 (ANEXO IV).

5 RESULTADOS

Foram notificados 46 e 173 óbitos por CHIK, durante os anos de 2016 e 2017, respectivamente, no SINAN. Destes, 43 e 153 foram confirmados laboratorialmente. Entre estes, 80 foram necropsiados pelo SVO-RF, sendo 17, em 2016; e 63, em 2017. Após os critérios de seleção, foram incluídos no estudo 75 prontuários de pacientes necropsiados, confirmados laboratorialmente para Chikungunya (Figura 11).

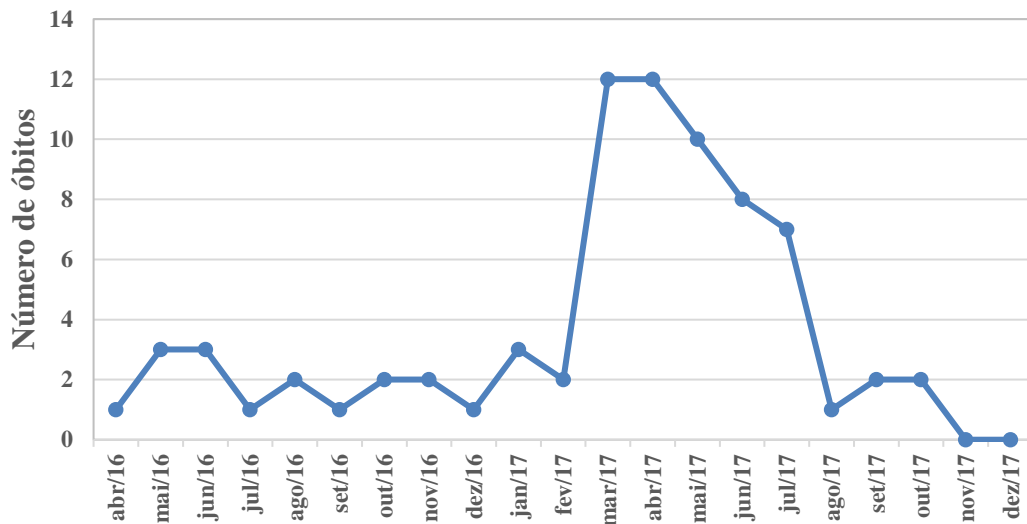
Figura 11. Fluxograma da seleção dos prontuários de óbitos confirmados por CHIK (2016-2017).



Fonte: elaborado pelo autor.

O primeiro óbito por CHIK necropsiado ocorreu no mês de abril de 2016, com ocorrência de óbitos em todos os meses, mas com maior concentração nos meses de março a julho de 2017 (Figura 12).

Figura 12. Número de óbitos por Chikungunya que foram necropsiados no período de 2016-2017.



Fonte: dados da pesquisa.

Observou-se discreta prevalência (39/75) entre os óbitos do sexo feminino. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos adultos menores que 60 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, em relação à faixa etária e ao sexo.

| Idades | Sexo | | Total |
|--------------|-------------------|--------------------|-----------|
| | Feminino N / % | Masculino N / % | |
| 0-10 | 2 / 5,1 | 3 / 13,2 | 5 |
| 11-20 | 2 / 5,1 | 3 / 7,9 | 5 |
| 21-30 | 4 / 10,3 | 1 / 2,6 | 5 |
| 31-40 | 4 / 10,3 | 4 / 10,5 | 8 |
| 41-50 | 5 / 12,9 | 7 / 18,4 | 12 |
| 51-60 | 10 / 25,6 | 4 / 10,5 | 14 |
| 61-70 | 1 / 2,6 | 5 / 13,2 | 6 |
| 71-80 | 8 / 20,5 | 7 / 18,4 | 15 |
| > 81 | 3 / 7,7 | 2 / 5,3 | 5 |
| Total | 39 / 52 | 36 / 48 | 75 |

Fonte: dados da pesquisa.

A maior parte dos óbitos necropsiados foi de pessoas solteiras (32/75), com até sete anos de estudo (41/75) e pardos (61/75). Pouco mais da metade (39/75) residia no município de Fortaleza e 61/75 desses óbitos foram encaminhados para necropsia por unidades públicas de saúde de diversos hospitais e Unidade de Pronto Atendimento (UPA), do Estado do Ceará (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil demográfico e social dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Características | Frequência | |
|-----------------------------------|------------|------|
| | N = 75 | % |
| Estado civil | | |
| Solteiro (a) | 32 | 42,7 |
| Casado (a) | 30 | 40,0 |
| Viúvo (o) | 11 | 14,7 |
| Divorciado (a) | 2 | 2,7 |
| Escolaridade | | |
| Nenhuma | 11 | 14,7 |
| 1 - 7 anos | 41 | 54,7 |
| ≥ 8 | 23 | 30,7 |
| Cor da pele | | |
| Branca | 14 | 18,7 |
| Parda | 61 | 81,3 |
| Município de residência | | |
| Fortaleza | 39 | 52,0 |
| Caucaia | 5 | 6,7 |
| Outros | 31 | 41,3 |
| Local do óbito | | |
| Unidade pública (UPA, hospitalar) | 61 | 81,3 |
| Unidade particular (hospitalar) | 6 | 8,0 |
| Residência | 8 | 10,7 |

Fonte: dados da pesquisa.

A maioria dos pacientes permaneceu internada entre um e quatro dias antes do óbito. Na ficha de encaminhamento do hospital para o SVO-RF, as hipóteses diagnósticas para a ocorrência dos óbitos foram diversificadas, predominando a suspeita clínica de arbovirose (40,5%), apenas Dengue (15,9%), apenas Chikungunya (10,1%) e, nos outros prontuários, eram apontadas várias hipóteses possíveis para um mesmo óbito (Tabela 3).

Tabela 3. Tempo de internação antes do óbito e hipóteses diagnósticas para os óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Características clínicas | N | % |
|------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Tempo de internação antes do óbito (n=25) (em dias) | | |
| 1 - 4 - | 17 | 68,0 |
| 5 - 9 | 5 | 20,0 |
| >10 dias | 3 | 12,0 |
| Hipóteses diagnósticas para o óbito (n=69) | | |
| Arbovirose | 32 | 40,5 |
| Choque séptico | 16 | 23,2 |
| Dengue | 11 | 15,9 |
| Infarto agudo do miocárdio | 10 | 14,5 |
| Chikungunya | 7 | 10,1 |
| Insuficiência renal | 6 | 8,7 |
| Meningite | 6 | 8,7 |
| Leptospirose | 5 | 7,2 |
| Morte súbita | 5 | 7,2 |
| Pneumonia | 5 | 7,2 |
| Tromboembolismo pulmonar | 4 | 5,8 |
| Hemorragia alveolar | 4 | 5,8 |
| Miocardite | 4 | 5,8 |
| Acidose metabólica | 2 | 2,9 |
| Choque cardiogênico | 2 | 2,9 |
| Encefalite | 2 | 2,9 |
| Influenza A (H1N1) | 2 | 2,9 |
| Insuficiência respiratória | 2 | 2,9 |
| Púrpura trombocitopênica | 2 | 2,9 |
| Leucemia | 1 | 1,4 |
| Outras hipóteses | 12 | 13,3 |

Fonte: dados da pesquisa.

Febre foi o sinal mais frequente entre os óbitos confirmados por CHIK, relatada em 52 prontuários. No entanto, apenas 37 destes continham informações referentes à duração da febre, que apresentou média de 12 dias. Outros sintomas estão presentes na Tabela 4.

Tabela 4. Sinais e sintomas dos óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Sinais e sintomas | N / total | % |
|--------------------------|------------------|----------|
| Febre | 52/67 | 77,6 |
| Artralgia | 36/65 | 55,34 |
| Dispneia | 32/65 | 49,2 |
| Mialgia | 24/59 | 40,7 |
| Vômito | 19/56 | 33,9 |
| Cefaléia | 12/49 | 24,5 |
| Diarréia | 12/57 | 21,0 |
| Rebaixamento de sensório | 10/54 | 18,5 |
| Náusea | 9/56 | 16,1 |
| Tosse | 9/56 | 16,1 |
| Exantema | 8/54 | 14,8 |
| Adinamia | 8/55 | 14,5 |
| Hipotensão | 8/56 | 14,2 |
| Convulsão | 7/55 | 12,7 |
| Dor abdominal | 6/57 | 10,5 |
| Cianose | 5/56 | 8,9 |
| Hemorragia | 4/54 | 7,4 |
| Equimose | 4/55 | 7,2 |
| Calafrios | 4/56 | 7,1 |
| Edema de membros | 3/55 | 5,5 |

Fonte: dados da pesquisa.

Comorbidades e fatores de risco estiveram presentes em 63 óbitos necropsiados. A principal comorbidade relatada foi a hipertensão (47,6%), prevalecendo em indivíduos do sexo feminino. Em seguida, o etilismo (28,6%) e o tabagismo (23,7%) foram os fatores de risco mais relatados no sexo masculino. Diabetes apareceu em 17,9% dos óbitos. Outras comorbidades e fatores de riscos estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Frequência das comorbidades e dos fatores de risco reportados entre os óbitos por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Comorbidades e possíveis fatores de risco | N | % |
|--------------------------------------------------|----------|----------|
| Hipertensão | 30/63 | 47,6 |
| Etilismo | 16/56 | 28,6 |
| Tabagismo | 14/59 | 23,7 |
| Diabetes | 10/56 | 17,9 |
| Cardiopatía | 5/55 | 9,1 |
| Obesidade | 5/55 | 9,1 |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 3/54 | 5,5 |
| Asma | 2/53 | 3,8 |
| Doença renal crônica | 2/54 | 3,8 |
| Artrose/Artrite | 1/53 | 1,9 |
| Cirrose hepática | 1/53 | 1,9 |
| Epilepsia | 1/54 | 1,8 |

Fonte: dados da pesquisa.

Dos resultados laboratoriais disponíveis, constataram-se alterações na média de todos os exames, exceto nos leucócitos e hematócrito, apesar dos valores mínimos e máximos terem sido bastantes significativos. A média dos valores para hemoglobina foi baixa, enquanto a média das transaminases (TGO e TGP) foi elevada, quando comparada com os valores de referência. Mais de 90% dos óbitos que tinham informações sobre o número de plaquetas apontou que os pacientes tinham plaquetopenia (<150.000) (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados laboratoriais dos óbitos confirmados por CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Exame laboratorial (n) | Valor de referência* | Valor mínimo – valor máximo | Média | Mediana |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------|----------------|
| Hematócrito (12) | 37-49 (g/dl) | 23,1 – 46,3 | 37,3 | 35,0 |
| Hemoglobina (21) | 13,6-17,2 (%) | 3,7 – 16,4 | 11,1 | 11,0 |
| Leucócitos (20) | 4,8-10,8 (x10 ³ /μl) | 790 – 26.105 | 9.177 | 6.630 |
| Plaquetas (22) | 150-450 (x10 ³ /μl) | 7.000-235.000 | 65.894 | 35.500 |
| TGO (7) | ≤37 (U/L) | 17-520 | 107 | 43 |
| TGP (7) | ≤47 (U/L) | 31-576 | 137 | 55 |

Fonte: dados da pesquisa. *(KUMAR *et al.*, 2010; PORTO, 2010).

Legenda: n=número de prontuários com resultados disponíveis.

A principal forma de confirmação laboratorial dos casos foi por meio do teste de detecção de anticorpos IgM no sangue, seguido de teste para IgM no líquido e Imunohistoquímica (IHQ). Vários casos apresentaram positividade laboratorial por mais de uma técnica e em diferentes tipos de amostras biológicas (sangue, líquido e tecidos); 66 (88,0%) óbitos foram confirmados por apenas uma técnica laboratorial, oito (10,6%) foram positivos em duas diferentes técnicas e um (1,3%) por três técnicas (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados dos testes diagnósticos para CHIK, de casos necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Casos | IgM | | IgG | | IHQ | RT-PCR |
|-------|--------|--------|--------|--------|-----|--------|
| | Líquor | Sangue | Líquor | Sangue | | |
| 1 | + | + | + | + | N.R | + |
| 2 | + | + | N.R | N.R | + | N.R |
| 3 | + | + | N.R | N.R | + | N.R |
| 4 | + | - | + | + | N.R | N.R |
| 5 | + | - | + | + | N.R | N.R |
| 6 | + | + | N.R | N.R | N.R | + |
| 7 | + | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 8 | + | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 9 | + | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 10 | + | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 11 | + | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 12 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 13 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 14 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 15 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 16 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 17 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 18 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 20 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 21 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 22 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 23 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 24 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 25 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 26 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 27 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 28 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 29 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 30 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 31 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 32 | + | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 33 | N.R | + | + | N.R | N.R | N.R |
| 34 | N.R | + | N.R | + | N.R | N.R |
| 35 | N.R | + | N.R | + | N.R | N.R |

| | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 36 | INC | INC | + | + | N.R | N.R |
| 37 | + | - | N.R | - | N.R | N.R |
| 38 | + | - | N.R | N.R | - | N.R |
| 39 | + | - | N.R | N.R | - | N.R |
| 40 | + | - | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 41 | + | - | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 42 | + | N.R | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 43 | + | N.R | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 44 | + | INC | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 45 | + | INC | N.R | N.R | - | N.R |
| 46 | + | N.R | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 47 | + | N.R | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 48 | - | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 49 | - | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 50 | - | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 51 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 52 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 53 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 54 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 55 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 56 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 57 | - | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 58 | N.R | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 59 | N.R | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 60 | N.R | + | N.R | N.R | - | N.R |
| 61 | N.R | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 62 | N.R | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 63 | N.R | + | N.R | N.R | N.R | N.R |
| 64 | - | - | - | - | + | N.R |
| 65 | - | - | - | - | + | N.R |
| 66 | - | - | - | - | + | N.R |
| 67 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 68 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 69 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 70 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 71 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 72 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 73 | - | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 74 | N.R | - | N.R | N.R | + | N.R |
| 75 | INC | - | N.R | N.R | + | N.R |

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: N.R (Não Realizado); - (Negativo); + (Positivo); IHQ (Imunohistoquímica); INC (inconclusivo); RT-PCR=Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa.

A diferença de positividade entre amostras biológicas distintas do teste de detecção para anticorpos IgM foi discreta, sendo observada maior detecção no sangue (69,0%), do que no liquor (66,1%). Apesar dos anticorpos IgG aparecerem mais tardiamente, houve detecção em 10 dos casos de óbitos. A imunohistoquímica foi positiva em 53,8% dos casos, em pelo

menos uma amostra tecidual. A técnica RT-PCR foi realizada em dois casos, cujos resultados foram positivos (Tabela 8).

Tabela 8. Testes diagnósticos realizados para CHIK, de casos necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Resultados | IgM | | IgG | | IHQ Nº/total (%) | RT-PCR Nº/total (%) |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | LÍQUOR Nº/total (%) | SANGUE Nº/total (%) | LÍQUOR Nº/total (%) | SANGUE Nº/total (%) | | |
| Positivo | 43/65 (66,1) | 49/71 (69,0) | 5/8 (62,5) | 6/10 (60,0) | 14/26 (53,8) | 2/2 (100,0) |
| Negativo | 20/65 (30,8) | 19/71 (26,8) | 3/8 (37,5) | 4/10 (40,0) | 12/26 (46,2) | - |
| Inconclusivo | 2/65 (3,1) | 3/71 (4,2) | - | - | - | - |

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: IHQ (Imunohistoquímica); RT-PCR=Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa.

Outros agentes etiológicos foram detectados em 14 casos, juntamente com os de CHIK, a maioria por outra arbovirose, destacando-se o Dengue (10/14). Um caso positivo para CHIK apresentou codeteccção por Zika e Dengue em um mesmo óbito. Outro caso apresentou codeteccção por Leptospirose e Meningite bacteriana. A positividade para Zika e para leptospirose foram detectadas através da técnica de imunohistoquímica (Tabela 9).

Tabela 9. Codeteccções encontradas entre os casos positivos para CHIK, 2016 e 2017.

| Codeteccções | N | % |
|----------------------|----|------|
| Dengue | 10 | 71,4 |
| Meningite bacteriana | 4 | 28,6 |
| Zika | 1 | 7,1 |
| Leptospirose | 1 | 7,1 |

Fonte: elaborada pelo autor

A Tabela 10 mostra os testes realizados para Dengue, em pacientes que foram positivos para Chikungunya. A positividade foi mais prevalente no teste NS1 para Dengue.

Tabela 10. Resultados dos testes diagnósticos para Dengue, de casos que foram detectados entre os casos positivos para CHIK, 2016 e 2017.

| CASOS | IgM | | IHQ | RT-PCR | NS1 |
|-------|--------|--------|-----|--------|-----|
| | LÍQUOR | SANGUE | | | |
| 4 | + | + | N.R | + | + |
| 7 | - | - | N.R | + | + |
| 8 | N.R | + | N.R | N.R | - |
| 28 | - | + | N.R | + | - |
| 37 | - | - | + | - | - |
| 39 | N.R | - | + | - | - |
| 45 | - | + | - | - | + |
| 49 | - | - | - | - | + |
| 54 | - | - | N.R | - | + |
| 61 | - | - | N.R | - | + |

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: N.R (Não Realizado); - (Negativo); + (Positivo); IHQ (Imunohistoquímica); NS1 (Proteína não estrutural); RT-PCR=Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa.

Os derrames cavitários estiveram presentes em vários óbitos, em que o mais prevalente foi derrame pleural (48,7%), seguido de ascite (34,1%) e derrame pericárdico (17,1%). Quanto à presença de hemorragias, apenas um caso de hemotórax, um hemopericárdio e um hemoperitônio foram relatados. Em dois casos, foi descrita hemorragia na suprarrenal.

Também foram encontradas alterações na macroscopia dos órgãos dos casos necropsiados. O órgão com maior prevalência de alterações descritas foi o pulmão, destacando-se: edema 33 (52,4%) e congestão 17 (27,0%). No baço, foi observada ocorrência de congestão em cinco casos; o encéfalo possuía aspecto edemaciado em 12 (75,0%) casos; no coração, a hipertrofia ventricular foi mais prevalente 21 (58,3%); no fígado, a congestão, juntamente, com a hepatomegalia estiveram mais presentes em sete (31,8%) casos; nos rins, o choque esteve presente em cinco (41,7%) casos, seguidos de atrofia e congestão, em três casos (16,7%) (Tabela 11).

Tabela 11. Achados macroscópicos em casos de CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Alterações macroscópicas | Órgãos n=total Positividade (%) | | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|
| | Encéfalo n=16 | Pulmão n=63 | Coração n=36 | Fígado n=22 | Baço n= 5 | Rins n=12 |
| Edema | 12 (75) | 33 (52,4) | - | - | - | - |
| Congestão | 1 (6,3) | 17 (27) | 1 (2,8) | 7 (31,8) | 5 (100) | 3 (25) |
| Hemorragia | 1 (6,3) | 13 (20,6) | 4 (11,1) | 1 (4,5) | 1 (20) | 2 (16,7) |
| AVC | 2 (1,3) | - | - | - | - | - |
| Cisticercos | 1 (1,3) | - | - | - | - | - |
| Dilatação ventricular | 1 (1,3) | - | - | - | - | - |
| Meningite purulenta | 1 (1,3) | - | - | - | - | - |
| Empiema | - | 3 (4,8) | - | - | - | - |
| Infarto pulmonar | - | 1 (1,6) | - | - | - | - |
| Tromboembolismo | - | 1 (1,6) | - | - | - | - |
| Enfisema | - | 1 (1,6) | - | - | - | - |
| Hipertrofia | - | - | 21 (58,3) | - | - | - |
| Aterosclerose | - | - | 7 (19,4) | - | - | - |
| Cardiopatía dilatada | - | - | 6 (16,7) | - | - | - |
| Estenose valvar | - | - | 1 (2,8) | - | - | - |
| Infarto | - | - | 1 (2,8) | - | - | - |
| Hepatomegalia | - | - | - | 7 (31,8) | - | - |
| Esteatose hepática | - | - | - | 5 (22,7) | - | - |
| Cirrose hepática | - | - | - | 1 (4,5) | - | - |
| Litíase biliar | - | - | - | 1 (4,5) | - | - |
| Rins de choque | - | - | - | - | - | 5 (41,7) |
| Atrofia | - | - | - | - | - | 3 (25) |
| Cisto | - | - | - | - | - | 2 (16,7) |

Fonte: dados da pesquisa.

Os achados microscópicos mais relevantes estão resumidos na Tabela 12.

Tabela 12. Achados microscópicos dos casos de CHIK, necropsiados no Ceará, entre 2016 e 2017.

| Achados microscópicos | Ausente N (%) | Discreto N (%) | Moderado a intenso (N %) |
|------------------------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| Encéfalo (n=73) | | | |
| Congestão | 6 (8,2) | 36 (49,3) | 31 (42,5) |
| Edema | 7 (9,6) | 34 (46,6) | 32 (43,8) |
| Encefalite | 57 (78,1) | 14 (19,2) | 2 (2,7) |
| Hemorragia | 59 (80,8) | 12 (16,4) | 2 (2,7) |
| Necrose | 67 (91,8) | 3 (4,1) | 3 (4,1) |
| Meningoencefalite | 69 (94,5) | 2 (2,7) | 2 (2,7) |
| Meningite | 71 (97,3) | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Pulmão (n=75) | | | |
| Edema | 5 (6,7) | 35 (46,7) | 35 (46,7) |

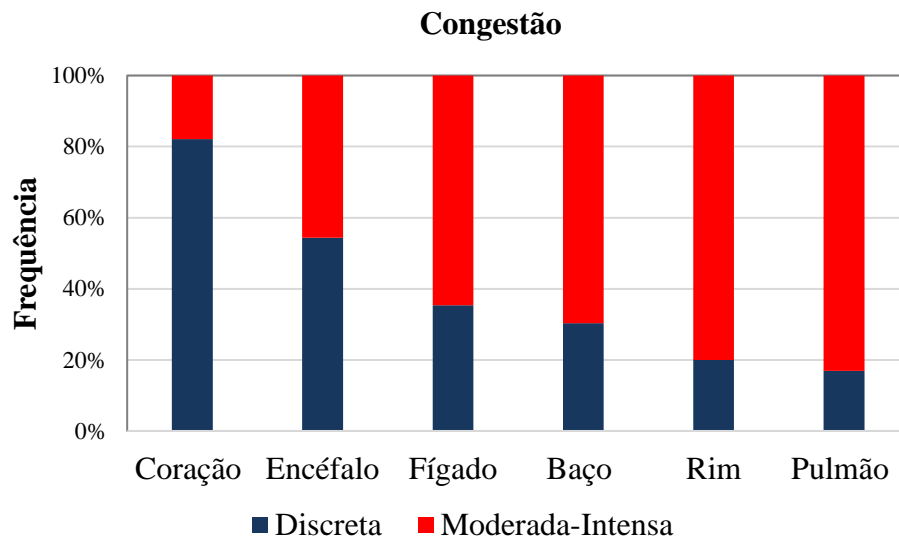
| | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Congestão | 7 (9,3) | 11 (14,7) | 57 (76,0) |
| Hemorragia | 33 (44,0) | 31 (41,3) | 11 (17,3) |
| Enfisema | 33 (44,0) | 34 (45,3) | 8 (10,7) |
| Atelactasia | 38 (50,1) | 34 (45,3) | 3 (4,0) |
| Pneumonite | 38 (50,7) | 27 (36,0) | 10 (13,3) |
| Antracose | 51 (68,0) | 21 (28,0) | 3 (4,0) |
| Broncopneumonia | 58 (77,3) | 4 (5,3) | 13 (17,3) |
| Bronquite | 61 (81,3) | 12 (16,0) | 2 (2,7) |
| Membrana hialina | 66 (88,0) | 6 (8,0) | 3 (4,0) |
| Necrose | 69 (92,0) | 5 (6,7) | 1 (1,3) |
| Pleurite | 71 (94,7) | 2 (2,7) | 2 (2,7) |
| Bronquiolite | 72 (96,0) | 2 (2,7) | 1 (1,3) |
| Dep. de material protéico | 73 (97,3) | 2 (2,7) | - |
| Tromboembolia | 74 (98,7) | - | 1 (1,3) |
| Coração (n=74) | | | |
| Edema | 5 (6,8) | 43 (58,1) | 26 (35,1) |
| Congestão | 9 (12,2) | 53 (71,6) | 12 (16,2) |
| Hipertrofia | 19 (25,7) | 41 (55,4) | 14 (18,9) |
| Miocardite | 46 (64,2) | 22 (29,7) | 6 (8,1) |
| Hemorragia | 59 (79,7) | 14 (18,9) | 1 (1,4) |
| Necrose | 69 (93,2) | 2 (2,7) | 3 (4,1) |
| Endocardite | 67 (90,6) | 6 (8,1) | 1 (1,4) |
| Fígado (n=72) | | | |
| Congestão | 10 (13,9) | 21 (29,2) | 41 (56,9) |
| Edema | 11 (15,3) | 33 (45,8) | 28 (38,9) |
| Infiltrado inflamatório | 23 (31,9) | 39 (54,2) | 10 (13,9) |
| Colestase | 29 (40,3) | 35 (48,6) | 8 (11,1) |
| Esteatose | 32 (44,0) | 26 (36,1) | 14 (19,4) |
| Hepatite | 35 (48,7) | 31 (43,1) | 6 (8,3) |
| Degeneração hidrópica | 52 (72,2) | 18 (25,0) | 2 (2,8) |
| Necrose | 53 (73,6) | 15 (20,8) | 4 (5,6) |
| Hiper. células de Kuppfer | 52 (72,2) | 13 (18,1) | 7 (9,7) |
| Hemorragia | 71 (98,6) | - | 1 (1,4) |
| Detrabeculação | 62 (86,1) | 7 (9,7) | 3 (4,2) |
| Baço (n=63) | | | |
| Congestão | - | 18 (28,6) | 45 (71,4) |
| Hipoplasia polpa branca | 9 (13,6) | 33 (52,4) | 21 (33,3) |
| Edema | 17 (25,8) | 30 (47,6) | 17 (27,0) |
| Hemorragia | 25 (37,9) | 32 (50,8) | 7 (11,1) |
| Necrose | 62 (93,9) | 4 (6,3) | - |
| Hiperplasia polpa branca | 63 (95,5) | 3 (4,7) | - |
| Rins (n=73) | | | |
| Congestão | - | 18 (24,7) | 55 (75,3) |
| Edema | 3 (4,1) | 32 (43,8) | 38 (52,0) |
| Degeneração hidrópica | 25 (34,2) | 40 (54,8) | 8 (11,0) |
| Necrose tubular | 37 (50,7) | 19 (26,0) | 17 (23,2) |
| Infiltrado inflamatório | 37 (50,7) | 24 (32,9) | 12 (16,4) |
| Esclerose glomerular | 44 (60,3) | 21 (28,8) | 8 (10,9) |
| Hemorragia | 59 (80,8) | 12 (16,4) | 2 (2,8) |

Fonte: dados da pesquisa.

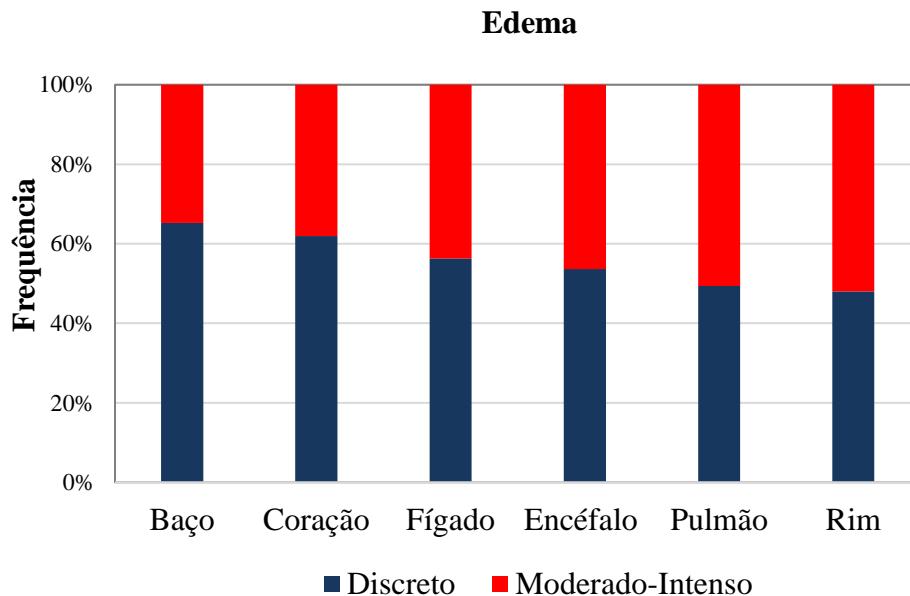
Entre os achados microscópicos, todos os órgãos apresentaram congestão e edema. A maior prevalência da congestão moderada a intensa foi relatada nos pulmões (76,0%) e rins (75,3%). Quanto à presença de edema, os rins apresentaram a maior intensidade (52,0%), seguido do pulmão (46,7%). Os órgãos que apresentaram congestão e edema de intensidade discreta foram o coração e o encéfalo, respectivamente (Figura 13).

Figura 13. Intensidade de congestão (A) e edema (B), nos principais órgãos dos casos necropsiados positivos para CHIK, no Ceará, entre 2016 e 2017.

(A)



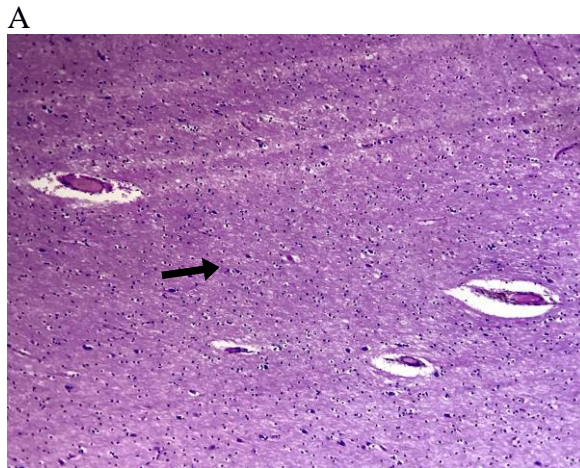
(B)



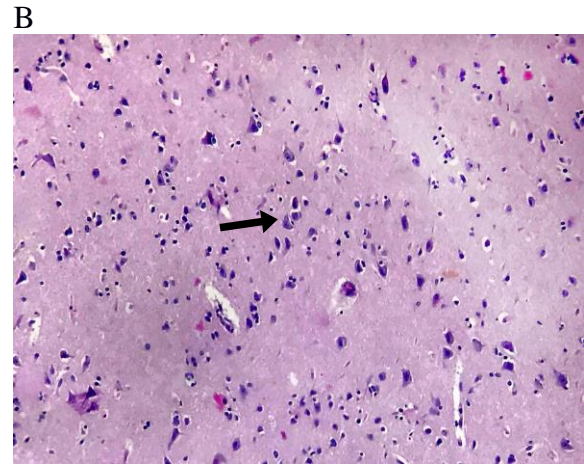
Fonte: dados da pesquisa.

Na histologia do encéfalo, além de apresentar congestão e edema, estavam presentes outros achados, como encefalite em maior prevalência (21,9%) (Figuras 14A e 14B), hemorragia (19,1%), necrose (8,2%), meningoencefalite (5,4%) e meningite (2,8%).

Figura 14. Encefalite - Infiltrado linfocítico (setas), em tecido cortical cerebral, associado à gliose reacional e edema (A e B). Há ainda degeneração neuronal (B). (A) Aumento de 4x. (B) Aumento de 10x. (Hematoxilina-Eosina).



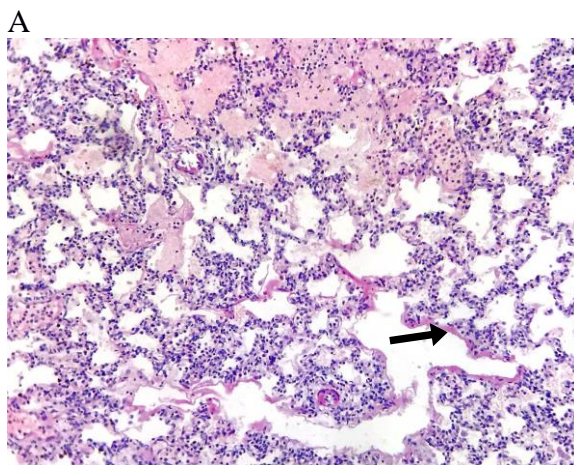
Fonte: próprio autor.



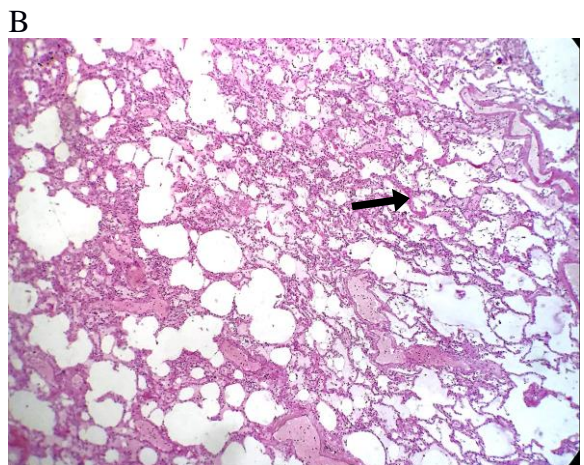
Fonte: próprio autor.

No pulmão, a presença de edema (93,4%) foi mais prevalente, além de congestão (90,7%), hemorragia (58,6%) e alterações com características inflamatórias, como pneumonite (49,3%) e broncopneumonia (22,6%) (Figuras 15A e 15B).

Figura 15. Broncopneumonia aguda. Infiltrado intersticial difuso expandindo septos alveolares, com áreas de contentamento peribronquiolar e perivascular. Em algumas áreas, observa-se padrão de pneumonia intersticial aguda e em organização com membranas hialinas (seta) (A e B). Aumento de 10x. (Hematoxilina-Eosina).



Fonte: próprio autor.

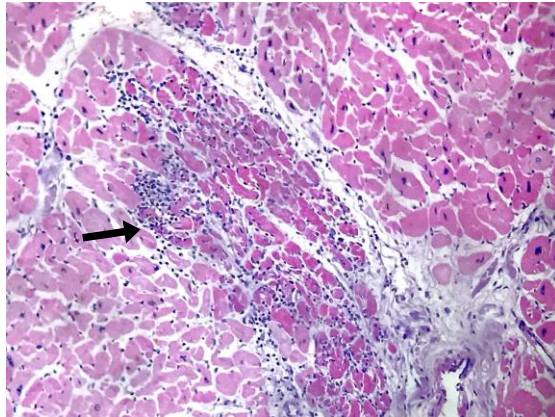


Fonte: próprio autor.

Hipertrofia das células cardíacas foi encontrada em 74,3% dos casos confirmados por CHIK, nas lâminas histológicas. Quadro inflamatório como miocardite (Figuras 16A e 16B) e endocardite, também, estiverem presentes em 37,8% e 9,5%, respectivamente. Outras alterações, como necrose, hemorragia foram descritas.

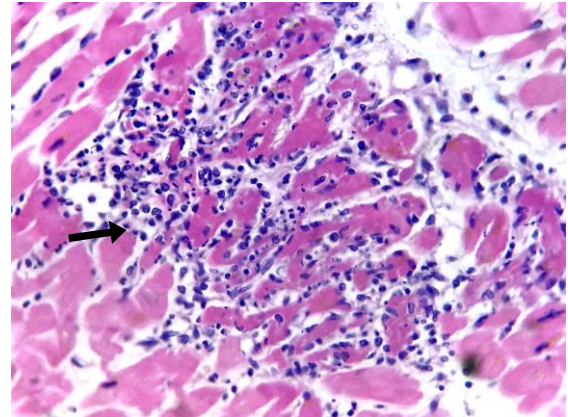
Figura 16. Miocardite. Infiltrado linfoplasmacítico maduro em tecido cardíaco, associado à necrose miocítica, edema e formação de neovasos. Note miócitos com hipereosinofilia, caracterizando necrose celular (setas) (A e B). (A) Aumento de 10x. (B) Aumento de 40x (Hematoxilina-Eosina).

A



Fonte: próprio autor.

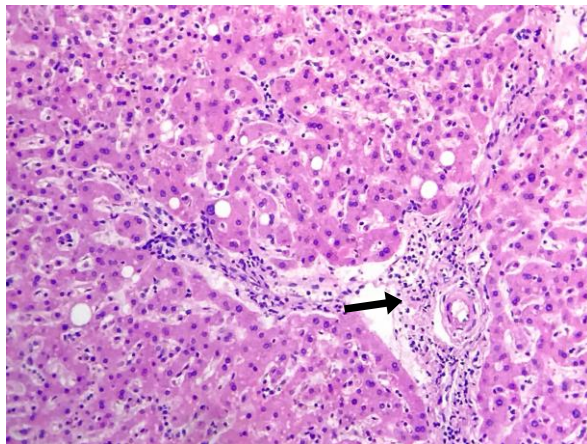
B



Fonte: próprio autor.

Entre as alterações encontradas no fígado, a congestão esteve em 86,1% dos casos. Outras alterações mais prevalentes intensamente foram: infiltrado inflamatório (68,1%) (Figura 17), colestase (59,7%) e esteatose (55,5%).

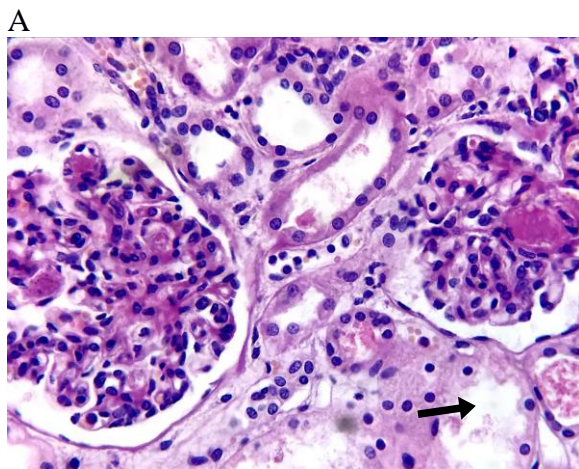
Figura 17. Hepatite portal leve. Infiltrado inflamatório (seta) maduro e mononuclear perivascular, com proliferação ducto biliar associada. Aumento de 10x. (Hematoxilina-Eosina).



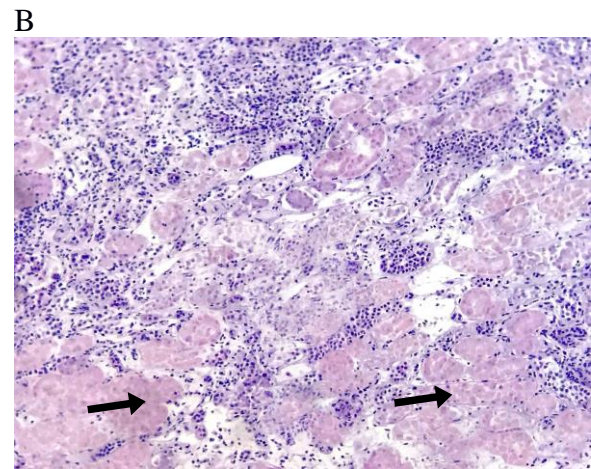
Fonte: próprio autor.

Nos rins, a prevalência de degeneração hidrópica foi de 65,8%, seguido de necrose tubular (49,2%) (Figuras 18A e 18B) e infiltrado inflamatório (49,2%) (Figura 18B). Outras alterações compreenderam esclerose glomerular (39,7%) hemorragia (18,4%). Cilindros hialinos estiveram presentes em maior prevalência em 23/26 (88,5%) dos casos.

Figura 18. Trombos hialinos em glomérulos, com necrose fibrinoide, achado histológico associado à coagulação intravascular disseminada. Há, ainda, necrose tubular aguda (A). Infiltrado inflamatório linfoplasmacítico em medula renal. Associado a extensas áreas de necrose tubular aguda (setas) (A e B). (A) Aumento de 40x. (B) Aumento de 10x. (Hematoxilina-Eosina).



Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

Entre as causas imediatas dos óbitos registradas nas declarações de óbito com maior frequência, foram insuficiência respiratória (36,7%) e choque séptico (8,9%) (Tabela 13).

Tabela 13. Causa imediata dos óbitos dos casos positivos para CHIK, segundo a Declaração de Óbito.

| Causa imediata dos óbitos | N | % |
|---------------------------------------------|----|------|
| Insuficiência respiratória | 29 | 38,7 |
| Choque séptico | 7 | 9,3 |
| Infarto agudo do miocárdio | 6 | 8,0 |
| Choque de origem indefinida | 5 | 6,7 |
| Choque hipovolêmico | 4 | 5,3 |
| Choque cardiogênico | 4 | 5,3 |
| Acidente vascular encefálico | 4 | 5,3 |
| Choque circulatório | 3 | 4,0 |
| Síndrome de Waterhouse Friderichsen | 2 | 2,7 |
| Indeterminada | 2 | 2,7 |
| Edema encefálico | 2 | 2,7 |
| Encefalopatia associada à febre Chikungunya | 1 | 1,3 |
| Outras causas | 6 | 8,0 |

Fonte: dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

Durante os anos de 2016 e 2017, o Brasil teve as primeiras epidemias de CHIK, registrando considerável número de óbitos, tendo o Estado do Ceará apresentado o maior registro no ano de 2017. Muitos desses óbitos foram encaminhados para o SVO-RF, para investigação da causa *mortis*, por meio de necropsia. Entre esses óbitos, 75 foram confirmados laboratorialmente para CHIK, durante o período de 2016-2017. Importante apontar que muitos casos podem não terem sido necropsiados, devido a não autorização do procedimento pelos familiares. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo realizado com óbitos por CHIKV, em pacientes que foram necropsiados, em serviço de verificação de óbitos, com tamanha causuística.

O maior número de óbitos por CHIK registrados ocorreu entre março e abril de 2017, época de quadro chuvoso no Ceará, propiciando maior proliferação de vetores e disseminação da doença. Nos meses de agosto, novembro e dezembro de 2017, foi possível observar declínio nos óbitos, podendo ser reflexo na diminuição da transmissão do vírus, ou simplesmente maior procura por atendimento médico, na medida em que ocorreu a difusão de informações sobre a doença (CEARÁ, 2018).

Os óbitos foram mais prevalentes entre indivíduos do sexo feminino, de faixa etária entre 51-60 anos. Em outros estudos, também foi relatada maior proporção de mulheres infectadas (DANIS-LOZANO *et al.*, 2017; SAHADEO *et al.*, 2015; GARAY-MORÁN *et al.*, 2017). Nos estudos de Koeltz (2018), predominou o sexo masculino. De acordo com Morrison (2008), a prevalência de mulheres pode ser devido à maior busca por consultas médicas ou ao comportamento doméstico das mulheres, aumentando o risco de exposição.

Entre todos os óbitos deste estudo, ocorreu maior prevalência entre indivíduos com faixa etária acima de 50 anos. A idade mediana foi de 51 anos. O aumento da idade favorece a infecção por CHIKV. Essa característica é condizente com outros estudos (MORO *et al.*, 2010; SISSOKO *et al.*, 2008), apesar de não serem pesquisas que envolvam óbitos propriamente. Em dois surtos ocorridos na Ilhas de Reunião, a faixa etária entre 50 e 60 anos foi a mais afetada pela infecção por CHIKV (GÉRARDIN *et al.*, 2008). Durante surto na cidade de Roma, a soroprevalência de CHIK teve mediana de 55 anos (VAIRO, 2018). De acordo com Finkelstein (1985), juntamente com o envelhecimento, o sistema imunológico sofre algumas alterações, que podem interferir na história clínica desses pacientes, principalmente se esses indivíduos sofrem de estresse ou alguma doença. Assim, o aumento da idade é considerado fator de risco, que pode contribuir para o agravamento da doença (ECONOMOPOLOU *et al.*, 2009; TANDALE *et al.*, 2009). Além disso, maiores cargas virais são encontradas em idosos e recém-

nascidos (POWERS; LOGUE, 2007; HOARAU *et al.*, 2010). Outro aspecto a ser considerado nesse caso é que, mesmo com maior risco de gravidade e óbitos na população idosa, nessa faixa etária, as necropsias são mais dificilmente realizadas em virtude da rejeição das famílias, considerando a idade dos parentes. Então, não se pode desconsiderar que mesmo tendo sido a faixa etária mais acometida, é possível maior subnotificação nessa faixa etária, subestimando o real potencial de mortalidade por CHIK entre a população idosa.

Dos 79 óbitos confirmados e necropsiados no SVO-RF, apenas oito foram encaminhados com a hipótese diagnóstica por CHIK. Devido à existência de muitos relatos na literatura de CHIK possuir baixa mortalidade e por ser a primeira epidemia do Estado do Ceará, acredita-se que muitos clínicos não suspeitaram de óbitos por CHIK ou até mesmo complicações de doenças pré-existentes ocasionadas pelo vírus. No entanto, o elevado número de óbitos registrados no Ceará sugere que a mortalidade pela doença pode estar sendo subdiagnosticada em outros locais em que não haja SVO articulado com vigilância epidemiológica e laboratório. Por se tratar de estudo retrospectivo, muitas informações em relação aos sinais e sintomas não constavam nos prontuários, principalmente porque muitos pacientes não estavam na fase aguda da doença, fato que pode ter contribuído para que muitos clínicos não associassem os óbitos com os sintomas que esses pacientes apresentaram anteriormente.

A maioria dos óbitos por CHIK foi encaminhada de alguma unidade hospitalar. O tempo de internação antes do óbito variou de um a quatro dias em quase 70% dos casos que possuíam essas informações nos prontuários. Febre foi o sintoma mais frequente, seguido por artralgia. Apesar do principal sintoma associado a CHIK ser artralgia, esta foi relatada em pouco mais da metade dos casos. Estes achados corroboram com outras pesquisas (VIJAYAKUMAR, 2011; ECONOMOPOULOU, 2009; OVIEDO-PASTRANA *et al.*, 2018). No estudo de Danis-Lozano (2017), febre e artralgia esteve presente em 100% dos pacientes durante o estágio virêmico. Nos estudos de Jean-Baptiste (2016); Hossain (2018) e Duncan (2017), artralgia foi o sintoma predominante, seguido por febre. No surto ocorrido no Paquistão, febre e artralgia predominaram com 85,9% e 88,4%, respectivamente (NAQVI *et al.*, 2017). Outros sintomas frequentemente observados nos pacientes neste trabalho incluíram dispneia, mialgia, vômito e cefaleia. No estudo realizado no México, a apresentação clínica evidenciou maior prevalência de cefaleia e mialgia, seguida de artralgia, discordando de outros estudos (GARAY-MORÁN, 2017).

O reconhecimento dos sinais e sintomas serve de alerta para identificar pacientes em risco, diminuindo as chances de desenvolver formas mais graves da doença. De acordo com

Teng (2015), a gravidade das manifestações clínicas da CHIK está associado a diversos fatores, como idade, sexo, genética, sistema imunológico e comorbidades.

Estudo realizado em Bangladesh conclui que pacientes que tinham CHIK, principalmente durante a fase aguda, a qualidade de vida foi altamente prejudicada (HOSSAIN *et al.*, 2018), podendo também ser afetada não somente fisicamente, como também emocionalmente (ELSINGA *et al.*, 2017). Essa redução na qualidade de vida pode persistir por vários meses após recuperação clínica da doença (RAMACHANDRAN *et al.*, 2012; MARIMOUTOU *et al.*, 2015). No surto de CHIK, na Ilha de Reunião, foi verificado que 43-75% dos pacientes continuavam com sintomas dois anos depois da infecção (GÉRARDIN *et al.*, 2011). Acredita-se que, neste estudo, a infecção por CHIKV teve algum impacto na qualidade de vida dos pacientes antes dos óbitos, visto que a maioria apresentou os sintomas característicos da doença.

Hipertensão foi a comorbidade mais prevalente neste estudo. Esta observação é consistente com estudos anteriores (HOSSAIN *et al.*, 2018; KOELTZ *et al.*, 2018; ECONOMOPOULOU, 2009). Destaca-se que essa é a comorbidade mais presente na população de forma geral, independente da CHIK. Outras comorbidades e possíveis fatores de risco foram descritas também neste estudo, como etilismo, tabagismo e diabetes. Estudos de revisão sugeriram que pacientes com CHIK e presença de alguma comorbidade teria maior risco de desfecho grave da doença, tendo sido a hipertensão a mais prevalente, seguida de diabetes (BADAWI *et al.*, 2018; WEAVER; LECUIT, 2015).

Neste trabalho, o diabetes mellitus esteve presente em 17,9% dos óbitos, destacando-se que essa associação da CHIK com a descompensação do diabetes foi relatada por outros estudos (CAVALCANTI *et al.*, 2018; JEAN-BAPTISTE *et al.*, 2016).

Economopoulou (2009) relatou pela primeira vez a associação do CHIKV com o Diabetes Mellitus como fator de risco para hospitalização durante a epidemia da Ilha de Reunião 2005-2006. Em outro estudo, percebeu-se que pacientes que eram diabéticos e tiveram CHIK, além de terem tido os sintomas mais intensos, a infecção por CHIKV afetou negativamente o controle glicêmico (JEAN-BAPTISTE *et al.*, 2016).

O diabetes atua aumentando a síntese de citocinas pro-inflamatórias, prejudicando o sistema imune e, consequentemente, a função das células de defesa, enfraquecendo a resposta imune (BADAWI *et al.*, 2018), favorecendo a propagação do CHIKV. Assim, pacientes diabéticos que são infectados pelo CHIKV, são mais propensos a terem exacerbação dessa comorbidade, sendo importante fator de risco.

Outros estudos envolvendo comorbidades e arboviroses, como Dengue, relataram complicações dessas doenças que resultaram em óbitos (MORAES *et al.*, 2013; LAHIRI; TAMBYAH, 2008; TOMASHEK *et al.*, 2012; LEO *et al.*, 2011). Hipertensão e Diabetes Melitus foram importantes fatores para o desenvolvimento de Dengue grave, em Taiwan (PANG *et al.*, 2012).

Koeltz (2018) enfatiza que a infecção por CHIKV pode ocasionar insuficiência grave de muitos órgãos, podendo resultar, também, na exacerbação de doença pré-existente. A sobreposição com outras doenças pode dificultar o diagnóstico da CHIK. No presente estudo, em treze prontuários constava a informação de que esses pacientes tinham duas comorbidades, sendo a maioria diabetes e hipertensão. Importante destacar que a CHIK pode influenciar ou induzir a gravidade de uma comorbidade, aumentando o risco de morte, não sendo necessariamente o único causador do óbito, principalmente em pacientes mais idosos e que apresentam mais de uma comorbidade. Mais estudos sobre a relação de comorbidades com a infecção por CHIKV precisam ser aprofundados.

Foram percebidos outros diagnósticos nos casos que evoluíram para óbito por CHIK, destacando-se a codeteção de Dengue (10 casos) e Meningite bacteriana (4). Entretanto, não é possível afirmar se existiam coinfeção, devido a não realização do isolamento viral e RT-PCR para CHIKV. Nos estudos de Carrillo-Hernández (2018) e Singh (2018), abordaram-se os casos como coinfeção por Dengue e Chikungunya, em 7,65% e 10,74%, respectivamente.

Vários estudos relataram coinfeções com DENV e CHIKV (AZEREDO *et al.*, 2018; MERCADO *et al.*, 2016; WHITE *et al.*, 2018; CARRILO-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018; VILLAMIL-GOMES *et al.*, 2016; HISAMUDDIN *et al.*, 2018; EDWARDS *et al.*, 2016; NAYAR *et al.*, 2007; SINGH *et al.*, 2018). Apesar de não se conhecer o real impacto dessas coinfeções no organismo, é possível que ocorra o agravamento da infecção por CHIKV. No entanto, há relatos de trabalhos que observaram manifestações neurológicas detectadas em pacientes com CHIK e Dengue (FARIAS *et al.*, 2018; PUCCIONE-SOHLER *et al.*, 2017). No estudo de Edwards (2016), pacientes coinfectados por essas arboviroses eram mais propensos a terem erupção cutânea do que aqueles que possuíam apenas uma dessas infecções.

Durante o período do estudo, houve queda no número de casos de Dengue, o que pode estar relacionado com o aumento no número dos casos de Chikungunya no mesmo período. Essa teoria condiz com estudo realizado na Índia, em que houve diminuição dos casos de Dengue, devido aumento nos casos de CHIK (RAMACHANDRAN *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2012). Importante destacar que surtos de CHIK ocorrem em determinadas regiões que possuem

infecção por Dengue (MASSAD *et al.*, 2008). No estudo sorológico na Índia, demonstrou a coexistência desses vírus em um mesmo hospedeiro (YERGOLKAR *et al.*, 2006).

Neste estudo, apesar de não se poder afirmar que a codeteção de Dengue e CHIK possa ter exacerbado comorbidade ou potencializado os sintomas clínicos, ou até mesmo que a causa da morte foi ocasionada por uma dessas arboviroses, a detecção de anticorpos por meio dos exames laboratoriais sugere que ambos possam ter contribuído para o óbito, uma vez que há estudo relatando que a presença da coinfeção está associada à gravidade da doença relacionada a uma alta mortalidade (DINKAR *et al.*, 2017).

Foram detectados CHIK, Dengue e Zika em um mesmo óbito deste estudo. Ainda há de considerar a possibilidade de reação cruzada entre os flavivírus: Dengue e ZIKA, pois nesses óbitos, foi realizada apenas sorologia. É imprescindível que os clínicos possam diferenciar estas três arboviroses mais prevalentes no Brasil, principalmente em relação às semelhanças clínicas. É importante a investigação dessas codeteções ou coinfeções, pois, em muitos lugares, após identificado o primeiro patógeno, não haveria necessidade de prosseguir com a possível identificação de segundo, até por não haver disponibilidade para testes laboratoriais específicos, como isolamento viral. Ou seja, amostras positivas para CHIKV não precisariam de testes laboratoriais para confirmar possível infecção por Dengue (WHITE *et al.*, 2018).

Outras codeteções encontradas no presente estudo foram Meningite bacteriana e Leptospirose. Koeltz (2018) encontrou dois pacientes em estudo que tiveram coinfeção por CHIKV e Leptospirose. Wijesinghe (2015) afirma que a Leptospirose, juntamente com infecção por Dengue, está cada vez mais sendo reconhecidas como causa de doenças febris agudas, aumentando as taxas de mortalidade, e que a sobreposição dos sintomas da Dengue e da Leptospirose pode ser desafio para os clínicos.

Em relação aos exames laboratoriais disponíveis neste estudo, encontraram-se alterações nas plaquetas (plaquetopenia), assim como nos estudos de Rahman (2018) e Kohler (2018), apesar dessa alteração se encontrar mais presente nos casos de Dengue. A razão da plaquetopenia pode ser devido à infecção do CHIKV diretamente nos megacariócitos ou em células do endotélio.

Apesar de apenas sete prontuários terem resultados dos exames de TGO e TGP, foi detectada elevação na concentração dessas enzimas hepáticas. Elevação nas enzimas hepáticas também foi relatada no estudo de Danis-Lozano (2017). De acordo com Nkoghe (2010), o aumento das enzimas hepáticas pode estar relacionado com o uso de medicamentos, como o paracetamol, para o tratamento sintomático da CHIK, produzindo toxicidade transitória do fármaco no fígado.

Apesar da mediana dos leucócitos estar dentro dos padrões neste estudo, outros trabalhos indicam que pacientes com infecção por CHIKV podem apresentar leucocitose (TARAPHDAR *et al.*, 2012; LAOPRASOPWATTANA *et al.*, 2012). Já a leucopenia poderia estar relacionada à maior intensidade de dor articular (THIBERVILLE *et al.*, 2013).

A confirmação dos casos de CHIK neste trabalho foi considerada quando um dos testes laboratoriais foi positivo, no entanto, em muitos óbitos, não foi realizado o teste de RT-PCR. Em muitos casos, os resultados da imuno-histoquímica não estavam disponíveis, o que poderia aumentar a positividade para CHIK. A maioria dos óbitos teve o IgM positivo, realizado no sangue e no líquido, e apesar de o IgM permanecer positivo por alguns meses, é importante considerar a hipótese de alguma reação cruzada com outros vírus, mesmo que desconhecida a circulação no Ceará (SIMON *et al.*, 2011).

Em vários óbitos, foi descrita a presença de derrames cavitários, com predominância de derrame pleural. Outros estudos sobre Dengue o associaram como responsável pelo acúmulo de líquidos nas cavidades corporais (AHSAN *et al.*, 2018; SAM *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2012; MOTLA *et al.*, 2011). No estudo de Rathi (2012), em necropsias de pacientes com febre hemorrágica da Dengue, foram encontrados derrames pleural e peritoneal em todos os casos. Esses derrames ocorrem devido ao extravasamento de líquidos com alta concentração de proteínas, ocasionado pela alteração da permeabilidade vascular. Isso ocorre quando citocinas que ativam células T atingem também células endoteliais, resultando no vazamento do plasma (BYARD, 2016; JEPPESEN *et al.*, 2013). Por não haver relatos na literatura sobre a ação do CHIKV na permeabilidade vascular, os dados deste estudo sugerem que assim como o vírus da Dengue, o CHIKV pode interagir com células imunes e endoteliais, contribuindo para o extravasamento de líquidos para fora da luz capilar, embora essa não seja a principal característica da evolução nos casos investigados.

Apesar de ser considerado diagnóstico patológico, a encefalite pode ser diagnosticada em paciente que apresente algum tipo de encefalopatia, se houver evidência de inflamação cerebral demonstrada através de exames (SOLOMON *et al.*, 2000). Casos de encefalite, foram encontrados em 21,9% dos óbitos deste estudo, o que se aproxima do estudo feito nas Ilhas de Reunião, durante o surto em 2005-2006, cuja taxa de letalidade dos casos de encefalite associados ao CHIKV foi de 16,6%. Este mesmo estudo contribuiu para o aumento da incidência regional de todas as encefalites registradas (GÉRARDIN *et al.*, 2016). Pereira (2017) encontrou dois casos de encefalite em pacientes após infecção por CHIKV no Brasil. Ramos (2018) mostrou associação da encefalite ao CHIKV durante a transmissão vertical com distúrbios do sistema nervoso e ocular. Vários trabalhos relataram a encefalite como um dos

sintomas neurológicos mais comuns entre as manifestações da CHIK (GÉRARDIN *et al.*, 2016; CASOLARI *et al.*, 2008; TORRICELLI *et al.*, 2017; CHANDAK *et al.*, 2009; BRIZZI *et al.*, 2017). A alta prevalência para anticorpos IgM em amostras de líquido nos óbitos investigados (66,1%) pode significar que a produção desse anticorpo foi no sistema nervoso central, uma vez que a molécula de IgM, por ser um pentâmero, normalmente não atravessa a barreira hematoencefálica. Esses dados sugerem o grave acometimento do sistema nervoso em paciente com CHIK, inclusive com desfecho fatal, como demonstrado em trabalhos, em que muitos óbitos tinham alguma doença neurológica após infecção por CHIKV, entre estas a encefalite (TANDALE *et al.*, 2009; RAMPAL *et al.*, 2007; TORRICELLI *et al.*, 2017).

Alterações em células do tecido nervoso foram associadas a outras arboviroses. Estudo pós-morte mostrou que o vírus Zika tem forte tropismo pelas células nervosas, ocasionando, inclusive, anormalidades congênitas, principalmente após transmissão vertical (SCHWARTZ, 2017). Outros estudos também descreveram o envolvimento do vírus da dengue com alterações em células neuronais (AHSAN *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2011), inclusive, a capacidade desse vírus atravessar a barreira hematoencefálica (MIAGOSTOVICH *et al.*, 1997). Também foi demonstrada a presença de material genético viral em amostras de tecido cerebral e líquido, assim como a atribuição ao vírus da Dengue, nos casos de encefalopatia ocasionados pela resposta imunológica (ARAUJO *et al.*, 2009; ARAUJO *et al.*, 2012; MALIK *et al.*, 2014; CHUSRI *et al.*, 2011).

Para poder correlacionar as alterações encontradas no tecido cerebral como ocasionados diretamente pelo CHIKV, seria necessário realizar a detecção do material genético viral, através do exame de PCR. Apesar disso, um exame, quando positivo, em pacientes que apresentam alguma doença neurológica, não significa que tenha sido ocasionado pelo CHIKV. No entanto, essa complicação do sistema nervoso torna-se mais grave diante de infecção por CHIKV (MEHTA *et al.*, 2018; CERNY *et al.*, 2017; BRIZZI, 2017; TORRICELLI *et al.*, 2017).

Na histologia pulmonar, neste estudo, além de edema e congestão, estavam presentes em maior prevalência: hemorragia, enfisema, atelectasia e pneumonite. Não se encontrou nenhum estudo sobre as alterações nas células pulmonares em paciente com infecção pelo CHIKV. No entanto, outros estudos pós-morte demonstram alterações pelo vírus da Dengue, em que foram observados congestão, edema, hemorragia e pneumonite entre os achados morfológicos de tecidos pulmonares (AHSAN *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2011; CADÉLIS, 2012; AYE, 2014).

Braga (2014) encontrou pneumonite em 89% dos óbitos que foram necropsiados por dengue. Antígenos virais também foram demonstrados no tecido pulmonar, sugerindo que o vírus da Dengue tenha tropismo por células endoteliais pulmonares e macrófagos (KING *et al.*, 1999). Pneumonite esteve presente em 47,4% entre os achados deste estudo, o que pode mostrar o possível envolvimento do CHIKV diretamente nas células pulmonares. Outros estudos são necessários para verificar esse tropismo do CHIKV para o pulmão e respectivas consequências, haja vista maior prevalência na declaração de óbito de insuficiência respiratória, como causa imediata do óbito, neste estudo.

No estudo histopatológico das células cardíacas, foram encontradas alta prevalência de hipertrofia e presença de miocardite. De acordo com revisão sistemática realizada por Alvarez (2017), diante da infecção por CHIKV, é comum o envolvimento cardíaco, tendo, muitas vezes, desfecho fatal. No surto por CHIK, nas Ilhas de Reunião, a mortalidade por complicações cardíacas ficou em 22 %, tendo como a maior causa insuficiência cardíaca, seguida de miocardite e pericardite (SANTOS *et al.*, 2018; SIMON *et al.*, 2008). Neste trabalho, a miocardite esteve presente em 36,4% dos óbitos. Define-se como miocardite a presença de um infiltrado inflamatório com necrose de miócitos (TORRES *et al.*, 2013). Miocardite pode ser causada por diversos micro-organismos, a dificuldade está, principalmente, na identificação desse agente (TÁVORA *et al.*, 2008).

Um dos primeiros estudos sobre o CHIKV em células cardíacas foi feito por Obeyeskere (1972), em 10 pacientes que foram a óbito. No estudo histopatológico, foi identificada a presença do CHIKV, no tecido cardíaco, de pacientes que foram positivos para o vírus. O CHIKV pode invadir as células cardíacas diretamente, causando danos a fibra cardíaca, gerando resposta tipo inflamatória. Essas alterações no miocárdio podem persistir por muito tempo após a fase aguda (OBEYESEKERE; HERMON, 1972; MIRABEL *et al.*, 2007).

Simon (2008) enfatiza em trabalho que pacientes que tiveram CHIK, mesmo na forma menos grave, podem desenvolver algum tipo de cardiopatia, mesmo que tardiamente naqueles países que sofreram surtos, podendo ocorrer o desenvolvimento de cardiopatia dilatada (KÜHL *et al.*, 2005; PIALOUX *et al.*, 2006). Essa complicação parece ser mais comum durante a fase aguda. Com a insuficiência cardíaca, pode ocorrer edema pulmonar e hepatomegalia, como também a redução do fluxo sanguíneo, tendo como consequência choque circulatório (OBEYESEKERE; HERMON, 1973).

Foi relatada em outros trabalhos a associação de arbovírus, como dengue, na infecção direta nas células e fibras do músculo cardíaco, alterando o Ca^{+2} armazenado nessas células. Essas lesões miocárdicas podem ser resultado também da resposta imune celular e citocinas

inflamatórias (SALGADO *et al.*, 2010; RATHI *et al.*, 2012; ALVAREZ *et al.*, 2017; TORRES *et al.*, 2013).

O acompanhamento e a atenção às manifestações cardíacas são importantes durante surtos de arboviroses, principalmente porque esses pacientes podem desenvolver complicações em curto prazo, dificultando o prognóstico (ALVAREZ *et al.*, 2017). Assim, existe a necessidade de se avaliar a função cardíaca em todos os pacientes com infecção por CHIKV, não somente durante a fase aguda.

Neste estudo, na histologia do fígado, infiltrado inflamatório esteve presente em 68% das amostras, o que pode indicar efeito direto do vírus nos hepatócitos, podendo o fígado ser importante órgão para replicação viral.

No estudo pós morte de Aye (2014), em pacientes com Dengue, não foi encontrada evidência de colestase, no entanto, esteve presente em 58,7% entre os achados deste estudo.

Outra alteração encontrada significativa foi esteatose, do tipo micro e macrovesicular. O estudo de Póvoa (2014) associou a presença de gotículas de lipídios em células com a replicação do vírus da Dengue, assim a esteatose poderia ser resultado da infecção do CHIKV ou esses pacientes tinham algum grau de gordura presente no fígado, o que poderia favorecer a replicação do CHIKV.

Necrose em células do fígado esteve presente em 25,3% entre os achados microscópicos. Outros estudos já relataram sobre o fígado ser órgão importante na patogênese durante a infecção do vírus da Dengue, caracterizado por necrose de hepatócitos e célula de Kupffer (MARTINA *et al.*, 2009; COUVELARD *et al.*, 1999). Sabe-se que o vírus da Dengue tem como predileção por essas células. Após infectá-las, ocorre a produção de citocina específica, induzindo resposta celular do tipo Th2 com maior gravidade (STALIN *et al.*, 2010; CHATURVEDI *et al.*, 2000). Em pacientes que foram a óbito, é perceptível o grave envolvimento do fígado, demonstrando ser fator de risco (KULARATNE *et al.*, 2014). Níveis aumentados das enzimas hepáticas estão associados à gravidade da Dengue, devido a alterações celulares, como esteatose e necrose (SENEVIRATNE *et al.*, 2006).

A necrose encontrada nos óbitos por CHIK pode ser resultado direto do vírus nas células do fígado, como também causada por outros fatores: indução da desregulação do sistema imune causada pelo vírus, doenças pré-existentes ou até por medicamentos.

Hipoplasia da polpa branca foi a alteração mais prevalente no baço, acompanhado de hemorragia e necrose. No estudo de Aye (2014), em tecidos pós-morte de pacientes com Dengue, aumento da polpa vermelha foi mais característico do que a polpa branca na maioria dos casos.

No estudo de Economopoulou (2009), foi relatado que durante infecção aguda por CHIKV, é comum o envolvimento renal. Além de congestão e edema, outras características histopatológicas nos rins foram encontrados no presente estudo: degeneração hidrópica, necrose tubular, infiltrado inflamatório e esclerose glomerular, o que também é consistente com o trabalho de Mercado (2018), em óbitos por CHIK, em que foram relatadas as alterações: nefrite aguda intersticial, na maioria dos casos, congestão, edema, necrose tubular aguda, nefrosclerose e glomerulonefrite.

A necrose tubular caracteriza-se por danos nas células tubulares e consequente morte celular (ROSEN; STILLMAN, 2008). Também foi observada em todos os casos no estudo desenvolvido por Rathi *et al.* (2012). Neste estudo, a necrose tubular esteve presente em 51,3%. Este achado pode estar associado ao choque em consequência do extravasamento de líquido, o que poderia acarretar a hipovolemia e hipotensão (PADMALAL *et al.*, 2018). Mohsin (2009) relata que a necrose tubular está associada tanto ao edema intestinal, como a infiltração de células mononucleares, resultando em complicações renais.

Há relatos na literatura associando o Dengue com casos de insuficiência renal, incluindo necrose tubular, edema, glomerulonefrite e outras lesões (KHAN *et al.*, 2008; LIMA *et al.*, 2007; MALLHI *et al.*, 2018; VACHVANICHSANONG *et al.*, 2016; MALLHI *et al.*, 2015; LIZARRAGA; NAYER, 2014). Partículas virais também foram descritas no tecido renal em estudo sobre dengue fatal (PADMALAL *et al.*, 2017). Na presença do vírus da Dengue, há liberação de interleucinas, IL-17, IL-18, que favorece o aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para resposta inflamatória (PAGLIARI *et al.*, 2016).

As alterações renais descritas neste estudo podem estar relacionadas com o envolvimento direto do CHIKV, como também há de considerar que o aumento da idade pode favorecer o aparecimento de várias alterações renais, principalmente quando envolve os vasos renais (LEE *et al.*, 2008), e para pacientes que apresentam alguma doença crônica, a atenção deve ser redobrada em casos de surtos de CHIK.

De acordo com as declarações de óbitos, as principais causas de morte, neste estudo, foram insuficiência respiratória, seguida de choque séptico. O mesmo ocorreu no estudo desenvolvido por Braga (2014), em necropsias por Dengue.

Choque séptico esteve presente em 8,9% dos óbitos deste estudo. Em surto na Polinésia, o choque séptico foi relacionado diretamente com o CHIKV (KOELTZ *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2018).

Trabalhos relataram excesso de óbitos durante epidemia de CHIK (BRITO; TEIXEIRA, 2017; JOSSERAN *et al.*, 2008). No estudo de Freitas (2017), encontrou-se excesso

de mortalidade por CHIK durante a epidemia no Brasil, utilizando dados obtidos da declaração de óbito. Ainda há de se considerar que dados da literatura afirmam que a letalidade da CHIK pode ser maior que a Dengue (BRITO, 2017), considerando-se maior gravidade.

Importante relatar que não se pode afirmar que o CHIKV foi responsável diretamente para causa imediata dos óbitos, ou se apenas seria uma consequência de exacerbação de comorbidade ou doença secundária. Talvez por se tratar mais de uma doença crônica, muitos médicos não associaram relação direta da CHIK com a causa do óbito (BRITO, 2017) ou a possibilidade de ocasionar manifestações graves. Outra questão reside no fato de que pacientes portadores de doenças crônicas e que foram a óbito por CHIK, podem induzir os clínicos a considerar como a causa do óbito essas doenças crônicas (CAVALCANTI *et al.*, 2018; ECONOMOPOLOU *et al.*, 2009), principalmente em regiões que enfrentaram surto pela primeira vez (BRITO, 2017).

Muitas causas dos óbitos deste estudo foram registradas na declaração de óbito sem nenhuma referência ao CHIK, levando muitos casos a serem subnotificados. Por isso, a importância de se registrar os dados na declaração de óbito, não apenas com objetivo de constar a causa do óbito, com também servir de dados para vigilância e melhor compreensão dessas patologias tropicais.

Destaca-se como limitações deste estudo o fato de tratar-se de trabalho retrospectivo, com possível sub-registro de algumas variáveis avaliadas. Este fato evidencia também o registro precário de alguns dados laboratoriais e preenchimento inadequado de prontuários. Merece atenção também o fato de que o número de casos necropsiados na população idosa foi proporcionalmente muito menor que na população adulta jovem, o que pode contribuir para subestimar ainda mais a mortalidade entre idosos.

7 CONCLUSÃO

Esta é a maior série histórica de óbitos por Chikungunya necropsiados. Evidenciou-se maior prevalência em indivíduos do sexo feminino. Sintomas como febre e artralgia foram os mais descritos. Hipertensão mostrou ser a comorbidade mais prevalente. A principal codeteção associada com a CHIK foi o Dengue. Resultados laboratoriais foram fatores limitantes. Anticorpos IgM para CHIK foi mais relatado em amostras de líquido.

No exame histopatológico, edema e congestão estiveram presentes em todos os órgãos. As alterações inflamatórias estiveram presentes na maioria dos órgãos, sendo compatíveis com outras arboviroses. No entanto, em muitos achados, não foi possível atribuir como fator determinante causado pelo CHIKV. As causas de óbito mais prevalentes nas declarações de óbito foram insuficiência respiratória e choque séptico.

Considerações finais

A realização de necropsias parece ser ferramenta eficaz para auxiliar no diagnóstico e esclarecimento de causa da morte com interesse para vigilância no país. É fundamental ampliar o número de necropsias, principalmente na população idosa, com objetivo de compreender melhor as causas que podem resultar em óbito e diferenciar de outras arboviroses. Mais estudos são necessários para verificar se está ocorrendo ou não mudança no padrão de infecção por CHIKV, favorecendo o aumento da mortalidade para conhecer o real impacto da doença nessas mortes.

8. REFERÊNCIAS

- AHSAN, J.; AHMAD, S. Q.; RAFI, T. Postmortem Findings in Fatal Dengue Haemorrhagic Fever. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 28, n. 6, p. S137-S139, 2018.
- ALBUQUERQUE, I. G. C. *et al* . Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 45, n. 1, p. 128-129, Feb. 2012.
- ALVAREZ, M. F.; BOLÍVAR-MEJÍA, A.; RODRIGUES-MORALEZ, A. J.; RAMIREZ-VALLEJO, E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. **F1000Research**. v.6, p.390, 2017.
- ARAÚJO, J. M.; SCHATZMAYR, H. G.; FILIPPIS, A. M.; SANTOS, F. B.; CARDOSO, M. A.; BRITTO, C.; COELHO, J. M.; NOGUEIRA, R. M. A retrospective survey of dengue virus infection in fatal cases from an epidemic in Brazil. **Journal of Virological Methods**, v.155, p. 34–38, 2009.
- ARAÚJO, F. M. C.; ARAÚJO, M. S.; NOGUEIRA, R. M. R.; BRILHANTE, R. S. N.; OLIVEIRA, D. N.; ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Central nervous system involvement in dengue A study in fatal cases from a dengue endemic area. **Neurology**, v. 78, n. 10, p. 736-742, 2012.
- AYE, K. S.; CHARNGKAEW, K.; WIN, N.; WAI, K. Z.; MOE, K.; PUNYADEE, N.; THIEMMECA, S.; SUTTITHEPTUMRONG, A.; SUKPANICHNANT, S.; PRIDA, M.; HALSTEAD, S. B. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. **Human Pathology**, v. 45, p. 1221–1233, 2014.
- AZEREDO, E. L.; DOS SANTOS, F. B.; BARBOSA, L. S.; SOUZA, T. M. A.; BADOLATO-CORRÊA, J.; SÁNCHEZ-ARCILA, J. C.; NUNES, P. C. G.; DE-OLIVEIRA-PINTO, L. M.; DE FILIPPIS, A. M.; DAL FABBRO, M.; HOSCHER ROMANHOLI, I.; CUNHA, R. Clinical and Laboratory Profile of Zika and Dengue Infected Patients: Lessons Learned From the Co-circulation of Dengue, Zika and Chikungunya in Brazil. **PLOS Currents Outbreaks**. Feb 15. Edition 1. 2018.
- BADAWI. *et al*. Prevalence of Chronic Comorbidities in Chikungunya: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Infect Dis**, v. 67, p. 107-113. 2018.
- BASTOS, M. L. A. *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: case report during an epidemic period. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 60, e48, 2018.
- BASTOS, M. L. A.; ABREU, F. S.; SILVA JUNIOR, G. B. Incapacidade de trabalhar devido à infecção pelo vírus Chikungunya: impacto no serviço público durante a primeira epidemia no Estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Braz J Infect Dis** , Salvador, v. 22, n. 3, p. 248-249, junho de 2018.
- BEESSON, S.; FUNKHOUSER, E.; KOTEVA, N.; SPIELMAN, A.; ROBICH, R.M. Chikungunya fever. Mauritius, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 2, p. 337-8, 2008.

- BHATIA, M. S.; GAUTAM, P.; JHANJEE, A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 10, p. VC01-VC03, 2015.
- BORGHERINI, G.; POUBEAU, P.; JOSSAUME, A. *et al.* Persistent arthralgia associated with Chikungunya virus: A study of 88 adult patients on reunion island. **Clin Infect Dis**, v. 47, p. 469–475, 2008.
- BOUQUILLARD, E.; FIANU, A.; BANGIL, M.; CHARLETTE, N.; RIBÉRA, A.; MICHAULT, A.; FAVIER, F.; SIMON F.; FLIPO, R. M. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). **Joint Bone Spine**, v. 85, n. 2, p. 207-210, 2018.
- BRAGA, D. N. M. **Aspectos laboratoriais e anatomopatológicos no diagnóstico da dengue no Ceará em 2011 e 2012: papel do serviço de verificação de óbitos de Fortaleza.** 2014. 122p. Dissertação (Mestrado em patologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 1.405, de 29 de junho de 2006.** Institui a Rede Nacional de Serviços de Verificação de Óbito e Esclarecimento da Causa Mortis (SVO). 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e Resposta à Introdução do Vírus Chikungunya no Brasil.** Brasília. 100p. 2014.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ministério da Saúde.** Volume 48 N° 3. 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico.** Brasília. 65p. 2017b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de investigação de óbitos por arbovírus urbanos no brasil – dengue, chikungunya e zika.** Brasília. 35p. 2016.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ministério da Saúde,** v. 49, n. 2. ISSN 2358-9450. 2018.
- BRITO, C. A. A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 5, p. 585-589, 2017.
- BRITO, C. A. A.; TEIXEIRA, M. G. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 112, n. 9, p. 650-651, 2017.
- BRITO, C.A.A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 5, p. 585-589, 2017.
- BRIZZI, K. Neurologic manifestation of Chikungunya infection. **Curr Infect Dis Rep**, v.19, n. 2, p. 6, 2017.

BURT, F. J.; CHEN, W.; MINER, J. J. *et al.* Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **Lancet Infect Dis**, v. 17, e107–17, 2017.

BURT, F. J.; ROLPH, M. S.; RULLI, N. E.; MAHALINGAM, S.; HEISE, M. T.; Chikungunya: a reemerging virus. **Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662-71, 2012.

BYARD, R. W. Lethal Dengue Virus Infection. **Am J Forensic Med Pathol**, v. 37, n. 2, 2016.

CADÉLIS, G. Hémorragie intra-alvéolaire associée à une dengue et à une leptospirose. **Revue de Pneumologie clinique**, v. 68, p. 323—326, 2012.

CAGLIOTI, C.; LALLE, E.; CASTILLETI, C.; CARLETTI, F.; CAPOBIANCHI, M. R.; BORDI, L. Chikungunya virus infection: an overview. **The New Microbiologica**, v. 36, n. 3, p. 211-27, 2013.

CARRILLO-HERNAÁNDEZ, M. Y.; RUIZ-SAENZ, J.; VILLAMIZAR, L. J.; GOÂMEZ-RANGEL, S. Y.; MARTOÑEZ-GUTIERREZ, M Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. **BMC Infectious Diseases**, p. 18: 61, 2018.

CARVALHO, F.H.C.; CAVALCANTI, L.P.G. The triple epidemic of arboviroses in Brazil. Whats does this mean? Are we ready? **Rev Med UFC**, v. 56, n. 1, p. 6-7, 2016.

CASOLARI, S.; BRIGANTI, E.; ZANOTTI, T.; ZAULI, T.; NICOLETTI, L.; MAGURANO, F. *et al.* A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. **Scand J Infect Dis**, v. 40, n. 11–12, p.995–6, 2008.

CAVALCANTI, L. P. G. *et al.* 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?. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, Uberaba, v. 51, n. 1, p. 63-65, Feb. 2018.

CAVALCANTI, L. P. G.; FREITAS, A. R. R.; BRASIL, P.; CUNHA, R. V. D. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, p. 583-585, 2017.

CEARÁ. Boletim epidemiológico: Dengue, Chikungunya, Zika. **Secretaria do Estado do Ceará**. 24 de fevereiro de 2017.

CEARÁ. Boletim epidemiológico: Dengue, Chikungunya, Zika. **Secretaria do Estado do Ceará**. 27 de fevereiro de 2018.

CERNY, T.; SCHWARZ, M.; SCHWARZ, L.; LEMANT, J.; GÉRARDIN, P.; KELLER, E. The Range of Neurological Complications in Chikungunya Fever. **Neurocrit Care**, v. 27, n. 3, p. 447-457, 2017.

CHANCEY, C.; GRINEV, A.; VOLKOVA, E.; RIOS, M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 20, 2015.

CHANDAK, N. H.; KASHYAP, R. S.; KABRA, D.; KARANDIKAR, P.; SAHA, S. S.; MOREY, S. H. *et al.* Neurological complications of Chikungunya virus infection. **Neurol India**, v. 57, n. 2, p. 177–80, 2009.

- CHATURVEDI, U.C.; AGARWAL, R.; ELBISHBISHI, E. A.; MUSTAFA, A. S. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 28, n. 3, p.183–188, 2000.
- CHOPRA, A.; ANURADHA, V.; GHORPADE, R.; SALUJA, M. Acute chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. **Epidemiol Infect**, v.140, n. 5, p. 842-50, 2012
- CHUSRI S, SIRIPAITOON P, HIRUNPAT S, SILPAPOJAKUL K. Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. **Am J Trop Med Hyg**, v. 85, n. 2, p. 386–9, 2011.
- CLETON, N.; KOOPMANSA, M.; REIMERINKA, J.; GODEKEA, G-J.; REUSKEN, C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v. 55, n. 3, p. 191-203, 2012.
- COELHO, G. E.; MARTINS, J.; PERCIO, J. Protocolo de investigação de óbitos por arbovírus urbanos no Brasil: dengue, Chikungunya e zika [Internet]. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2016. Disponível em: <[http://www.saude.br/cgvs/index.php/theme-features / 2016 - 09 - 16 - 13 - 03 - 4/protocolo-de-investigacao-de-obitos?download=47: protocolo-de-investigacao-de-obitos-por-arbovirus-urbanos-no-brasil.](http://www.saude.br/cgvs/index.php/theme-features/2016-09-16-13-03-4/protocolo-de-investigacao-de-obitos?download=47:protocolo-de-investigacao-de-obitos-por-arbovirus-urbanos-no-brasil) > Acesso em: 07 de fev 2018.
- COFFEY, L.; FAILLOUX, A.; WEAVER, C. Chikungunya virus–vector interactions. **Viruses**, v. 6, n. 11, p. 4628-63, 2014.
- COUDERC, T.; GANGNEUX, N.; CHRÉTIEN, F.; CARO, V.; LE LUONG, T.; DUCLOUX, B. *et al.* Chikungunya virus infection of corneal grafts. **J Infect Dis**, v. 206, n. 6, p. 851–859, 2012.
- COUTURIER, E.; GUILLEMIN, F.; MURA, M. *et al.* Impaired quality of life after Chikungunya virus infection: A 2-year follow-up study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 51, p. 1315–1322, 2012.
- COUVELARD, A.; MARIANNEAU, P.; BEDEL, C. *et al.* Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. **Hum Pathol**, v. 30, p. 1106-10, 1999.
- CUNHA, R. V. D.; TRINTA, K. S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 112, n. 8, p. 523-531, 2017.
- DANIS-LOZANO, R.; DÍAZ-GONZÁLEZ, E. E.; TRUJILLO-MURILLO, K. D. C.; CABALLERO-SOSA, S.; SEPÚLVEDA-DELGADO, J.; MALO-GARCÍA, I. R. *et al.* Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S.Mexico: a cross sectional study. **PLoS One**, v. 12, n. 10, 2017.
- DANTAS, A.; DUARTE, A.; MARQUES, C. *et al.* Musculoskeletal manifestations of chikungunya fever in elderly patients – chikbrasil cohort. **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. 77, p. 1059, 2018.
- DINKAR, A.; SINGH, J.; PRAKASH, P.; DAS, A.; NATH G. Hidden burden of chikungunya in North India; A prospective study in a tertiary care centre. **J Infect Public Health** 2017. Disponível: [http : // www.who.int/csr/resources / publications / dengue/ Denguepublication/en.](http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en)

- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 30, 2017.
- DUNCAN, J.; GORDON-JOHNSON, k.; MARSHALL, K.; TULLOCH-REID; CUNNINGHAM-MYRIE, C.; ERNST, K.; MCMORRIS, N.; GRANT, A.; GRAHAM, M.; CHIN, D.; WEBSTER-KERR, K. Chikungunya: important lessons from the Jamaican experienc. **Rev Panam Salud Publica**, v. 41, 2017.
- ECONOMOPOULOU, A.; DOMINGUEZ, M.; HELYNCK, B. *et al.*: Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. **Epidemiol Infect**, v. 137, n.4, p. 534–41, 2009.
- EDWARDS, T.; SIGNOR, L. C. C.; WILLIAMS, C.; DONIS, E.; CUEVAS, L. E.; ADAMS, E. R. Co-infections with Chikungunya and Dengue Viruses, Guatemala, 2015. **Emerging Infectious Diseases** • www.cdc.gov/eid • v. 22, No.11, November 2016.
- ELSINGA, J.; GROBUSCH, P. M.; TAMI, A.; GERSTENBLUTH, I.; BAILEY, A. Health-related impact on quality of life and coping strategies for chikungunya: A qualitative study in Curaçao. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 10, 2017.
- FARES, R. C. G.; SOUZA, K. P. R.; ANEZ, G.; *et al.* Epidemiological scenario of Dengue in Brazil. **BioMed Res Int**. v. 2015, 13p. 2015.
- FARIAS, L. A. B. G.; FERRAGUT, J. M.; NETO, R. J. P. Encephalitis and transverse myelitis in dengue and chikungunya coinfection. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 51, n. 3, p. 403, 2018.
- FERNANDEZ, M. L.; NAVARRO, Y. P. T. Fiebre Chikungunya. **Rev cubana med**, Ciudad de la Habana, v. 54, n. 1, p:74-96, marzo 2015.
- FINKELSTEINM, M. S. Aging immunocytes and immunity. Characteristics and significance. **Clin Geriatr Med**, v.1, p. 899–911, 1985.
- FREITAS, A. R. R.; CAVALCANTI, L.; VON ZUBEN, A. P.; DONALISIO, M. R. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. **PLoS Curr**, v. 9, 2017.
- FREITAS, M. M. C.; BARBOSA, I. S.; UCHOA, P. L. O.; PONTE, B. D. P.; FONTENELE, S. M. A. Sub e má notificação comprometendo a avaliação clínico-epidemiológica e sócio-econômico da febre chikungunya. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 1-412, 2017.
- GALÁN-HUERTA, K. A.; RIVAS-ESTILLA, A. M.; FERNÁNDEZ-SALAS, I.; FARFAN-ALE, J. A.; RAMOS-JIMÉNEZ, J. Chikungunya vírus: A general overview. **Medicina Universitária**. Sep, v. 17, n. 68, p.175-183, 2015.
- GARAY-MORÁN, C.; ROMÁN-PEDROZA, J. F.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, I.; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J. C.; RUIZ-MATUS, C.; KURI-MORALES, P.; DÍAZ-QUIÑONEZ, J. A. Clinical and epidemiological characterization of chikungunya fever in Mexico. **Rev Panam Salud Publica**, v. 41, n. 58, 2017.

- GÉRARDIN, P. *et al.* “Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion.” Ed. Jean-Paul Chretien. **PLoS Medicine**. v. 5, n. 3, e60, 2008a.
- GÉRARDIN, P.; GUERNIER, V.; PERRAU, J.; FIANU, A.; ROUX, K.; GRIVARD, P. *et al.* Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. **BMC Infect Dis**, v. 8, p. 99, 2008b.
- GÉRARDIN, P.; FIANU, A.; MALVY, D.; MUSSARD, C.; BOUSSAÏD, K.; ROLLOT, O.; MICHAULT, A.; GAÛZERE, B. A.; BRÉART, G.; FAVIER, F. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: The TELECHIK survey, a population-based cohort study. **BMC Med**, v. 9, n. 5, 2011.
- GÉRARDIN, P.; COUDERC, T.; BINTNER, M.; TOURNEBIZE, P.; RENOUIL, M.; LÉMANT, J. *et al.* Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94–102, 2016
- GLASGOW, L. A. Leukocytes and interferon in the host response to viral infections. II. Enhanced interferon response of leukocytes from immune animals. **J. Bacteriol**, v. 91, p. 2185–2191, 1966.
- HAHON, N.; ZIMMERMAN, W. D. Chikungunya virus infection of cell monolayers by cell-to-cell and extracellular transmission. **Appl. Microbiol**, v. 19, p. 389–39, 1970.
- HALL, W. C.; CROWELL, T. P.; WATTS, D. M., BARROS, V. L. R.; KRUGER, H.; PINHEIRO, F.; CLARENCE J.PETERS, C. J. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin embedded human liver by immunohistochemical analysis. **Am J Trop Med Hyg**, n. 45, p. 408-17, 1991.
- HISAMUDDIN, M. *et al.* Co-circulation of Chikungunya and Dengue viruses in Dengue endemic region of New Delhi, India during 2016. **Epidemiology and Infection**, p. 1–12. 2018.
- HOARAU, J. J.; JAFFAR BANDJEE, M. C.; KREJBICH TROTOT, P. *et al.* Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. **J Immunol**, v. 184, n.10, p. 5914– 5927. 2010.
- HONÓRIO, N. A.; CÂMARA, D. C. P.; CALVET, G. A. *et al.* Chikungunya: an arbovirus in the process of establishment and expansion in Brazil. **Cad Saude Publica**. 31(5):906–908.2015.
- HOSSAIN, M. S.; HASAN, M. M.; ISLAM, M. S. *et al.* Chikungunya outbreak (2017) in Bangladesh: Clinical profile, economic impact and quality of life during the acute phase of the disease. **PLoS Negl Trop Dis**. 12 (6): 2018.
- HOWE, G. M. **A world geography of human diseases**. New York: Academic Press, p. 302-17, 1977.
- HUA, C.; COMBE, B. Chikungunya Virus-Associated Disease. **Curr Rheumatol Rep.**, p. 19:69, 2017.
- HUGGETT, J.; DHEDA, K.; BUSTIN, S.; ZUMIA, A. Real-time RT-PCR normalization; strategies and considerations. **Genes Immun**, Jun, v. 6, n. 4, p. 279-284, 2005.

- JEAN-BAPTISTE, E.; VON OETTINGEN, J.; LARCO, P. *et al.* Chikungunya Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Double Negative Impact. **Am J Trop Med Hyg**, v. 95, n. 6, p. 1345-1350, 2016.
- JESSIE, K.; FONG, M. Y.; DEVI, S.; LAM, S. K.; WONG, K. T. Localization of Dengue Virus in Naturally Infected Human Tissues, by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. **The Journal of Infectious Diseases**, n.189, p. 1411–8, 2004.
- JEPPESEN, J. B.; MORTENSEN, C.; BENDTSEN, F.; MØLLER, S. Lactate metabolism in chronic liver disease. **Scand J Clin Lab Invest**, n.73, p. 293–9. 2013.
- JOSSERAN, L. *et al.* Description des fluctuations de la mortalité réunionnaise dans le contexte de l'épidémie de chikungunya em 2005–2006. **Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire – Thématique**, v. 21, p. 353–357, 2008.
- JOSSERAN, L.; PAQUET, C.; ZEHGNOUN, A.; CAILLERE, N.; Le TERTRE, A.; SOLET, J.L. *et al.* Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 12, p. 1994-5, 2006.
- KAM, Y. W.; ONG, E. K.; RÉNIA, L.; TONG, J. C.; NG, L.F. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. **Microbes Infect**, v. 11, n. 14-15, p. 1186-96, 2009.
- KHAN, N.A.; AZHAR, E. I.; EL-FIKY, S.; MADANI, H. H.; ABULJADIAL, M. A.; ASHSHI, A. M.; TURKISTANI, A. M.; HAMOUH, E. A. Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia. **Acta Trop**, v. 105, n. 1, p. 39-44, 2008.
- KING, A. D.; NISALAK, A.; KALAYANROOJ, S. *et al.* B cells are the principal circulating mononuclear cells infected by dengue virus. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 30, p. 718-28, 1999.
- KOELTZ, A.; LASTERE, S.; JEAN-BAPTISTE, S. Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. **Emerg Infect Dis**, v. 24, n. 4, p. 794-796, 2018.
- KOHLER, L. I. A.; AZEVEDO, J.; LIMA, M. A.; MARINHO, R. A.; SOUZA, L. J. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 16, n. 1, p. 13-7, 2018.
- KRAMER, L. D.; CIOTA, A. T. Dissecting vectorial capacity for mosquito-borne viruses. **Curr Opin Virol**, v. 15, p. 112–118, 2015.
- KUCHARZ, E. J.; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **Eur J Intern Med**, v. 23, n. 4, p. 325-9, 2012.
- KÜHL, U.; PAUSCHINGER, M.; NOUTSIAS, M. *et al.* High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. **Circulation**, v. 111, n. 7, p. 887–93, 2005.
- KULARATNE, S.; IMBULPITIYA, I. V. B.; ABEYSEKERA, R. A.; WADUGE, R. N.; RAJAPAKSE, R. P. V. J.; WEERAKOON, K. G. D. A. Extensive haemorrhagic necrosis of

liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. **BMC Infectious Diseases**, n. 14, p. 141, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LABADIE, K.; LARCHER, T.; JOUBERT, C.; MANNIOUI, A.; DELACHE, B.; BROCHARD, P.; *et al.* Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **J Clin Invest**, v. 120, n. 3, p. 894-906, 2010.

LAHIRI M, FISHER D, TAMBYAH PA: Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 10, p. 1011–1016, 2008.

LALITHA, P.; RATHINAM, S.; BANUSHREE, K.; MAHESHKUMAR, S.; VIJAYAKUMAR, R.; SATHE, P. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. **Am J Ophthalmol**, v. 144, n. 4, p.552-6, 2007.

LAOPRASOPWATTANA, K.; KAEWJUNGWAD, L.; JARUMANOKUL, R.; GEATER A. Diagnóstico diferencial de Chikungunya, infecção viral de dengue e outras doenças febris agudas em crianças. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, p. 459-463, 2012.

LARAS, K. *et al.* Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. **Trans. R. Soc. Trop.Med. Hyg**, v. 99, p. 128–141, 2005.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, e1532, 2012.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. **Am J Trop Med Hyg**, v. 79, p. 149–53. 2008.

LEO, Y. S.; THEIN, T. L.; FISHER, D. A.; LOW, J. G.; OH, H. M.; NARAYANAN, R. L.; GAN, V. C.; LEE, V. J.; LYE, D. C. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infect Dis**, v.11, p. 123, 2011.

LEUNG, J. Y.; Ng, M. M.; JANG, J.; CHU, H. Replication of Alphaviruses: A Review on the Entry Process of Alphaviruses into Cells. **Advances in Virology. Review**, v. 2011, p. 1-9, 2011.

LIMA, Q. L.; GORAYEB, F. S.; ZANON, J. R.; NOGUEIRA, M. L.; RAMALHO, H. J.; BURDMANN, E. A. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. **Nephrol Dial Transport**, v. 22, n. 11, p. 3322–3326, 2007.

LIMA, M. R. Q.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYR, H. G.; de FILIPPIS, A. M. B.; LIMONTA, D. *et al.* A New Approach to Dengue Fatal Cases Diagnosis: NS1 Antigen Capture in Tissues. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 5, e1147, 2011.

LIMA-CAMARA, T.N.L. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 50, p. 36, 2016.

- LIZARRAGA, K. J.; NAYER, A. Dengue-associated kidney disease. **J Nephropathol**, v. 3, n. 2, p. 57-62, 2014.
- Lo PRESTI, A.; LAI, A.; CELLA, E.; ZEHENDER, G.; CICCOCZZI, M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: a review. **Asian Pac J Trop Med**, v. 7, n. 12, p. 925-32. 2014.
- LUM, F. M.; NG, L. F. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral Res**, v. 120, p. 165-74, 2015.
- MALIK, R.; GOGNA, A.; MEHER, J.; SINGH, K. K.; SHARMA, S. K. Dengue encephalopathy – still an enigma? **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 8, p. 1076-1078, 2014.
- MALLHI, T. H.; KHAN, A. H.; ADNAN, A. S.; SARRIFF, A.; KHAN, Y. H.; GAN, S. H. Short-term renal outcomes following acute kidney injury among dengue patients: A follow-up analysis from large prospective cohort. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, e0192510, 2018.
- MALLHI, T. H.; KHAN, A. H.; ADNAN, A. S.; SARRIFF, A.; KHAN, Y. H.; JUMMAAT, F. Incidence, Characteristics and Risk Factors of Acute Kidney Injury among Dengue Patients: A Retrospective Analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, e0138465, 2015.
- MARIMOUTOU, C.; FERRARO, J.; JAVELLE, E.; DEPARIS, X.; SIMON, F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clin Microbiol Infect**, v. 21, p. 688–693, 2015.
- MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. **Clinical Microbiology Reviews**, n. 22, p.564-81, 2009.
- MASSAD, E. *et al.* The risk of Chikungunya fever in a Dengueendemic area. **Journal of Travel Medicine**, v. 15, p. 147–155, 2008.
- MAVALANKAR, D.; SHASTRI, P. & RAMAN, P. Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster. **Lancet Infect. Dis**, v. 7, p. 306–307, 2007.
- MAVALANKAR, D.; SHASTRI, P.; BANDYOPADHYAY, T.; PARMAR, J.; RAMANI, K. V. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 3, p. 412-5, 2008.
- MEHTA, R.; GÉRARDIN, P.; BRITO, C. A. A.; SOARES, C. N. FERREIRA, M. L. B.; SOLOMON, T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. **Rev Med Virol**, v. 28:e1978, 2018.
- MERCADO, M.; ACOSTA-REYES, J.; PARRA, E.; PARDO, L.; RICO, A.; CAMPO, A.; NAVARRO, E.; VIASUS, D. Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. **Euro Surveill**, v. 21, n. 21, p. 22, 2016.
- MERCADO M.; ACOSTA-REYES, J.; PARRA, E.; GUZMAN, L.; BELTRÁN, M.; GASQUE, P.; MEJÍA-GARCÍA, C.; VIASUS, D. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. **Journal of Clinical Virology**, n. 103, p. 16-18, 2018.
- MIAGOSTOVICH, M. P.; RAMOS, R. G.; NICOL, A. F. *et al.* Retrospective study of dengue fatal cases. **Clin. Neuropathol**, v. 16, p. 204–208, 1997.

MINER, J. J.; AW YEANG, H. X.; FOX, J. M. *et al.* Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol.** Hoboken NJ, n. 67, p. 1214–20, 2015.

MIRABEL, M.; VIGNAUX, O.; LEBON, P. *et al.* Acute myocarditis due to Chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. **Int J Cardiol**, v. 121, n.1, e7–8, 2007.

MOHSIN N 1 , MOHAMED E , GABER H , OBAIDANI I , BUDRUDDIN M , AL BUSAIDY S . Acute tubular necrosis associated with non-hemorrhagic Dengue fever: a case report. **Ren fail**, v. 31, n. 8, p. 736-9, 2009.

MORAES, G. H.; DE FÁTIMA, D. E.; DUARTE, E. C. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. **Am J Trop Med Hyg**, v 88, n. 4, p. 670–676, 2013.

MORO, M. L.; GAGLIOTTI, C.; SILVI, G.; ANGELINI, R.; SAMBRI, V.; REZZA, G. *et al.* Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. **Am J Trop Med Hyg**, n. 82, p. 508–11, 2010.

MORRISON, A. C.; ZIELINSKI-GUTIERREZ, E.; SCOTT, T. W.; ROSENBERG, R. Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes Aegypti*. **PLoS Med**, v. 5, n. 3, :e68, 2008.

MOTA, M. T. O. *et al.*, Mayaro vírus: a neglected arbovírus of the Americas. **Future Medicine**, 2015.

MOTLA, M.; MANAKTALA, S.; GUPTA, V.; AGGARWAL, M.; BHOI, S. K.; AGGARWAL, P.; GOEL, A. Sonographic evidence of ascites, pleura-pericardial effusion, and gallbladder wall edema as non-invasive, rapid diagnostic markers for dengue fever. **Prehosp Disaster Med**, v. 26, n. 5, p. 335–341, 2011.

NAQVI, S.; BASHIR, S.; RUPARELIYA, C.; SHAMS, A.; GIYANWANI, P. R.; ALI, Z. *et al.* Clinical Spectrum of Chikungunya in Pakistan. **Cureus**, n. 9:e1430, 2017.

NAYAR, S. K.; NORIDAH, O.; PARANTHAMAN, V.; RANJIT, K.; NORIZAH, I.; CHEM, Y. K.; MUSTAFA, B.; CHUA, K. B. Co-infection of dengue virus and chikungunya virus in two patients with acute febrile illness. **Med J Malaysia**, Oct, v. 62, n. 4, p. 335-6, 2007.

NKOGHE, D.; KASSA, R. F.; CARON, M.; GRARD, G.; MOMBO, I.; BIKIÉ, B. *et al.* Clinical Forms of Chikungunya in Gabon, 2010. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 12, e1517, 2010.

NUNES, M. R. T.; FARIA, N. R.; DE VASCONCELOS, J. M.; GOLDING, N.; KRAEMER, M. U. G.; DE OLIVEIRA, L. F. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**. **BioMed Central Lt**, v. 13, p. 102, 2015.

OBEYESEKERE, I.; HERMON, Y. Arbovirus heart disease: myocarditis and cardiomyopathy following dengue and chikungunya fever--a follow-up study. **Am Heart J**, v. 85, n. 2, p. 186–94, 1973.

OBEYESEKERE, I.; HERMON, Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). **Brit Heart J**, v. 34, n. 8, p. 821-7, 1972.

OLIVEIRA, R. M. A. B.; BARRETO, F. K. A.; MAIA, A. M. P. C., *et al.* Maternal and infant death after probable vertical transmission of chikungunya virus in Brazil - case report. **BMC Infect Dis**, v. 18, n. 1, p. 333, 2018.

OVIEDO-PASTRANA, M.; MÉNDEZ, N.; MATTAR, S.; ARRIETA, G.; GOMEZCACERES, L. *et al.* Lessons learned of emerging Chikungunya virus in two populations of social vulnerability of the Colombian tropics: epidemiological analysis. **Archives of Public Health**, p. 76:36, 2018.

PADMALAL, G.; UMESH, J.; KAMANI, J. W.; ANADA, W.; JENNIFER, P.; SURANJITH, S. L. Renal manifestations of dengue virus infections. **Journal of Clinical Virology**, n. 101, p. 1-6, 2018.

PAGLIARIA, C.; QUARESMA, J. A. S.; KANASHIRO-GALO, L.; DE CARVALHO, L. V.; VITORIA, W. O.; DA SILVA, W. L. F.; PENNY, R.; VASCONCELOS, B. C. B.; VASCONCELOS, P. F. C.; DUARTE, M. I. S. Human kidney damage in fatal dengue hemorrhagic fever results of glomeruli injury mainly induced by IL17. **Journal of Clinical Virology**, v. 75, p. 16–20, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Preparedness and Response for Chikungunya Virus: Introduction in the Americas**. Washington (DC): PAHO, 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **New cases of chikungunya in the Americas 2013–2017, per year and country**. Disponível em: < http://ais.paho.org/phis/viz/ed_chikungunya_amro.asp > Acesso em 30 jun 2018.

PANG, J.; SALIM, A.; LEE, V. J.; HIBBERD, M. L.; CHIA, K. S.; LEO, Y. S.; LYE, D. C. Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemic: A Case Control Study. **PLoS Negl Trop**, v. 6, n. 5, e1641, 2012.

PANNING, M.; GRYWNA, K.; VAN ESBROECK, M.; EMMERICH, P.; DROSTEN, C. Chikungunya em viajantes que retornam para a Europa da região do Oceano Índico, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 3, p. 416-22, 2008.

PASTORINO, B. *et al.* Epidemic resurgence of chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: identification of a new Central African strain. **J. Med. Virol**, v. 74, p. 277–282, 2004.

PASTORINO, B.; MUYEMBE-TAMFUM, J. J.; BESSAUD, M.; TOCK, H.; DURAND, J. P.; PEYREFITTE, C. N. Epidemic resurgence of chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. **J Med Virol**, n. 74, p. 277-282, 2004.

PASTORINO, B.; BESSAUD, M.; GRANDADAM, M.; MURRI, S.; TOLOU, H.J.; PEYREFITTE, C.N. Development of a TaqMan RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African chikungunya viruses. **J Virol Methods**, n. 124, p. 65-71. 2005.

PEREIRA, L. C.; VILLAS-BÔAS, R.; SCOTT, S. S. O.; NÓBREA, P. R.; SOBREIRA-NETO, M.A.; CASTRO, J. D. V.; CAVALCANTE, B.; BRAGA-NETO, P. Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 3, p. 413-416, May-june, 2017.

- PEREIRA, L. P. *et al* . Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 50, n. 3, p. 413-416, June 2017.
- PETERSEN, L.R.; STRAMER, S.L.; POWERS, A.M. Chikungunya virus: possible impact on transfusion medicine. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 24, n. 1, p. 15-21. 2010.
- PIALOUX, G.; GAÛZERE, B. A.; STROBEL, M. Chikungunya virus infection: review through an epidemic. **Med Mal Infect**, v. 36, p. 253–263, 2006.
- PORTO, C. C. **Vademecum de clínica médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- PÓVOA, T. F.; ALVES, A. M. B.; OLIVEIRA, C. A. B.; NUOVO, G. J.; CHAGAS, V. L. A.; PAES, M. V. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. **PLoS One**, v. 9, n. 4, e83386, 2014.
- POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J Gen Virol**, v. 88, n. 9, p. 2363-77, 2007.
- PUCCIONI-SOHLER, M.; ROVERONI, N.; ROSADAS, C.; FERRY, F.; PERALTA, J. M.; TANURI, A. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. **Arq Neuropsiquiatre**, v. 75, n. 2, p.123-6, 2017.
- QUEYRIAUX, B; SIMON, F.; GRANDADAM, M.; MICHEL, R.; TOLOU, H.; BOUTIN, J. P. Clinical burden of chikungunya virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 8. n. 1, p. 2-3, 2008
- RAHMAN, M. M.; BEEN SAYED, S. J.; MONIRUZZAMAN, M. *et al*. Clinical and Laboratory Characteristics of an Acute Chikungunya Outbreak in Bangladesh in 2017. **Am J Trop Med Hyg**, v. 100, n. 2, p. 405-410, 2018.
- RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of Chikungunya infection. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, Feb v.104, n. 2, p. 89-96, 2010.
- RAMACHANDRAN VG, DAS S, ROY P, HADA V, MOGHA NS. Chikungunya: a reemerging infection spreading during 2010 dengue fever outbreak in National Capital Region of India. **Virus disease**, v. 27, n. 2, p. 183–6, 2016.
- RAMACHANDRAN, V.; MALAISAMY, M.; PONNAIAH, M. K.; KALIAPERUAML, K.; VADIVOO, S.; GUPTA, M. D. Impact of Chikungunya on health-related quality of life Chennai, South India. **PLoS One**, v. 7, n. 12, e51519, 2012.
- RAMOS, R.; VIANA, R.; BRAINER-LIMA, A.; FLOREÂNCIO, T.; CARVALHO, M. D.; VAN DER LINDEN, V.; AMORIM, A.; ROCHA, M. A.; MEDEIROS, F. Perinatal Chikungunya Virus-Associated Encephalitis Leading to Postnatal-Onset Microcephaly and Optic Atrophy. **Pediatr Infect Dis J**, v. 37, n. 1, p. 94-95, 2018.
- RAMPAL, S. M.; MEENA, H. Neurological complications in Chikungunya fever. **J Assoc Physicians India**, v. 55, p. 765-9, 2007.
- RATHI, K. R.; ARORA, M. M.; SAHAI, K. *et al*. Autopsy findings in fatal dengue haemorrhagic fever - 06 Cases. **Med J Armed Forces India**, v. 69, n. 3, p. 254-9, 2012.

- RENAULT, P.; SOLET, J.; SISSOKO, D.; BALLEYDIER, E.; LARRIEU, S.; FILLEUL, L. Major epidemic of chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005-2006. **Am J Trop Med Hyg.** 77(4):727-31. 2007.
- REZZA, G. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naive areas. Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases. **Istituto Superiore di Sanita`**, Roma, Italy, v. 08, p. 349-355. 2014.
- RINALDO, C. R. Jr.; OVERALL, J. C. Jr.; GLASGOW, L. A. Viral replication and interferon production in fetal and adult ovine leukocytes and spleen cells. **Infect. Immun**, v. 12, p. 1070–1077, 1975.
- ROSEN, S.; STILLMAN, I. E. Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation. **J Am Soc Nephrol**, v. 19, p. 871-875, 2008.
- SAHADEO, N.; MOHAMMED, H.; ALLICOCK, O. M.; AUGUSTE, A. J.; WIDEN, S. G.; BADAL, K. *et al.* Molecular Characterisation of Chikungunya Virus Infections in Trinidad and Comparison of Clinical and Laboratory Features with Dengue and Other Acute Febrile Cases. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 11, 2015.
- SALGADO, D. M.; ELTIT, J. M.; MANSFIELD, K. *et al.* Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n. 3, p. 238-42, 2010.
- SAM, S-S.; OMAR, S. F. S.; TEOH, B-T.; ABD-JAMIL, J.; ABUBAKAR, S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 5, e2194, 2013.
- SANTOS, E. C. L.; FIGUEIREDO, E. A.; CINTRA, R. A.; SÁ, M. P. B. O. *et al.* Acute Myocarditis Caused by Chikungunya Virus Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc**, v. 31, n. 1, p. 70-71, 2018.
- SAXENA, S.; SINGH, M.; MISHRA, N. & LAKSHMI, V. Resurgence of chikungunya virus in India: an emerging threat. **Euro Surveill**, v. 11, E060810.2, 2006.
- SCHUFFENECKER, I. *et al.* Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. **PLoS Med**, v. 3, e263, 2006.
- SCHWARTZ, D. A. Autopsy and Postmortem Studies Are Concordant Pathology of Zika Virus Infection Is Neurotropic in Fetuses and Infants With Microcephaly Following Transplacental Transmission. **Arch Pathol Lab Med**, v. 141, n. 1, p. 68-721, 2017.
- SCHWARTZ, D. A.; HERMAN, C. J. The importance of the autopsy in emerging and re-emerging infectious diseases. **Clin Infect Dis**, v. 23, n. 2, p. 248–254, 1996.
- SCHWARTZ, O.; ALBERT, M. L. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, p. 491-500, 2010.
- SENEVIRATNE, S. L.; MALAVIGE, G. N.; de SILVA, H. J. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 100, n. 7, p. 608±14, 2006.

- SHARMA, K.; KUMAR, M.; BHANDARI, N.; KUSHWAHA, A. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Fever in an Adolescent Pradeep. **Journal of Tropical Pediatrics**, p. 1–3, 2018.
- SILVA, L. A. Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, p. 737–49, 2017.
- SIMIZU, B.; YAMAMOTO, K.; HASHIMOTO, K.; OGATA, T. Structural proteins of chikungunya virus. **J. Virol.** 51, 254–258. 1984.
- SIMON, F.; JAVELLE, E.; OLIVER, M.; LEPARC-GOFFART, I.; MARIMOUTOU, C. Chikungunya virus infection. **Curr Infect Dis Rep**, v. 13, p. 218–28, 2011.
- SIMON, F.; PAULE, P.; OLIVER, M. Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? **Am J Trop Med Hyg**, v.78, n. 2, p. 212–3, 2008.
- SIMON, F.; JAVELLE, E.; CABIE, A. *et al.* French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations). **Med Mal Infect**, v. 45, p. 243–263, 2015.
- SINGH, P.; MITTAL, V.; RIZVI, M. M. A.; CHHABRA, M.; SHARMA, P.; RAWAT, D. S.; BHATTACHARYA, D.; CHAUHAN, L. S.; RAI, A. The first dominant co-circulation of both dengue and chikungunya viruses during the post-monsoon period of 2010 in Delhi, India. **Epidemiol Infect**, v. 140, n. 7, p. 1337–42, 2012.
- SINGH, J.; DINKARB, A.; SINGH, R. G.; SIDDIQUIA, M.; SINHA, N.; SINGH, S. K. **Clinical profile of dengue fever and coinfection with Chikungunya.** Tzu Chi Medical Journal, v. 30, n. 3, p. 158–64, 2018.
- SISSOKO, D.; MOENDANDZE, A.; MALVY, D.; GIRY, C.; EZZEDINE, K.; SOLET, J. L. *et al.* Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005–2006: a population-based survey. **PLoS One**, n. 3:e3066, 2008.
- SOLIGNAT, M.; GAY, B.; HIGGS, S.; BRIANT, L; DEVAUX, C. Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. **Virology**, v. 393, p. 183–197, 2009.
- SOLOMON, T.; DUNG, N. M.; VAUGHN, D. W. *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. **Lancet**, v. 355, n. 9209, p. 1053–1059, 2000.
- SOURISSEAU, M. *et al.* Characterization of reemerging chikungunya virus. **PLoS Pathog**, n. 3, e89, 2007.
- STALIN, V.; NAYYAR, I.; ANEMON, P. P. G.; SHYAM, K. Fatal fulminant hepatic failure in a diabetic with primary dengue. **J Trop Med**, n. 2010, e413561, 2010.
- STAPLES, J. E.; BREIMAN, R. F.; POWERS, A. M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 942–8, 2009.
- TANDALE, B. V.; SATHE, P. S.; ARANKALLE, V. A. *et al.* Systemic involvements and fatalities during chikungunya epidemic in India, 2006. **J Clin Virol**, v. 46, n. 2, p. 145–149, 2009.

- TARAPHDAR, D.; SARKAR, A.; MUKHOPADHYAY, B. B.; CHATTERJEE, S. A comparative study of clinical features between monotypic and dual infection cases with Chikungunya virus and dengue virus in West Bengal, India. **Am J Trop Med Hyg**, v. 86, p. 720-3, 2012.
- TÁVORA, F.; GONZALEZ-CUYAR, L. F.; DALAL, J. S. *et al.* Fatal parvoviral myocarditis: a case report and review of literature. **Diagn Pathol**, v. 3, p. 21, 2008.
- TEIXEIRA, M. G.; ANDRADE, A. M.; COSTA, M. C. CASTRO, J. N.; OLIVEIRA, F. L.; GOES, C.S.; *et al.* Chikungunya virus of the East / Central / South Africa genotype, Brazil, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 2, p. 906–7, 2015.
- TENG, T. S.; KAM, Y. W.; LEE, B.; HAPUARACHCHI, H. C.; WIMAL, A.; NG, L. C. *et al.* A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. **J Infect Dis**, v. 211, p. 1925– 1935, 2015.
- TEO, T. H.; LUM, F. M.; CLASER, C. *et al.* A pathogenic role for CD4+ T cells during chikungunya virus infection in mice. **J. Immunol. Baltim. Md 1950**, v. 190, p. 259–69, 2013.
- THIBERVILLE, S. D.; MOYEN, N.; DUPUIS-MAGUIRAGA, L.; NOUGAIREDE, A.; GOULD, E. A.; ROQUES, P.; *et al.* Febre Chikungunya: epidemiologia, síndrome clínica, patogênese e terapia. **Antiviral Res**, v. 99, n.3, p. 345-70, 2013.
- TOMASHEK, K. M.; GREGORY, C. J.; RIVERA SÁNCHEZ, A.; BARTEK, M. A.; GARCIA RIVERA, E. J.; HUNSPERGER, E.; MUÑOZ-JORDÁN, J. L.; SUN, W. Dengue Deaths in Puerto Rico: Lessons Learned from the 2007 Epidemic. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 4, e1614, 2012.
- TORRES, A. F. *et al.* Lymphocytic myocarditis at autopsy in patients with dengue fever. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 17, n. 5, p. 619-621, Oct. 2013.
- TORRICELLI, R. E. Complicaciones neurológicas del virus chikungunya y dengue. **Pediátr Panamá**, v. 46, n. 2, p. 46-51, 2017.
- TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; SHERMAN, M. B.; WEAVER, S. C. Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. **Current opinion in virology**, v. 1, n. 4, p. 310-7, 2011.
- TSETSARKIN, K. A.; VANLANDINGHAM, D. L.; MCGEE, C. E.; HIGGS, S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathog**, n. 3, e201, 2007.
- VACHVANICHSANONG, P.; THISYAKORN, U.; THISYAKORN, C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. **Arch Virol**, v. 161, n. 4, p. 771-8, 2016.
- VAIRO, F.; DI PIETRANTONJ, C.; PASQUALINI, C. *et al.* The Surveillance of Chikungunya Virus in a Temperate Climate: Challenges and Possible Solutions from the Experience of Lazio Region, Italy. **Viruses**, v. 10, n. 9, p. 501, 2018.
- VEGA-RÚA, A.; ZOUACHE, K.; GIROD, R.; FAILLOUX, A. B.; LOURENÇO-DEOLIVEIRA, R. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. **J. Virol**, v. 88, p. 6294–306, 2014.

VERSTEEG, L.; FEBRES, M. E. C.; BEAUMIER, C. M. The role of cellular immune responses on chikungunya virus infection-induced arthritis. **Curr Trop Med Rep**, v. 3, n. 2, p. 60–66, 2016.

VIJAYAKUMAR K, ANISH T, GEORGE B, LAWRENCE T, MUTHUKUTTY S, RAMACHANDRAN R. Clinical profile of chikungunya patients during the epidemic of 2007 in Kerala, India. **J Glob Infect Dis**, v. 3, p. 221–226, 2011.

VILLAMIL-GOMEZ, W. E.; GONZALEZ-CAMARGO O, RODRIGUEZ-AYUBI J, ZAPATA-SERPA D, RODRIGUEZ-MORALES AJ. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. **J Infect Public Health**, v. 9, n. 5, p. 684–6, 2016.

VOLK, S. M.; CHEN, R.; TSETSARKIN, K. A.; ADAMS, A. P.; GARCIA, T. I.; SALL, A. A. *et al.* Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **J Virol**, v. 84, p. 6497–6504, 2010.

VOSS J. E., VANEY M. C., DUQUERROY S., VONRHEIN C., GIRARD-BLANC C., CRUBLET E., THOMPSON A., BRICOGNE G., REY FA. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. **Nature**, n. 468, p. 709–712, 2010.

WEAVER, S. C.; COSTA, F.; GARCIA-BLANCO, M. A.; *et al.* Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antivir Res**, v. 130, p. 69–80, 2016.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **N Engl J Med**, v. 372, n. 13, p. 1231-1239, 2015.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Res**, v. 85, n. 2, p. 328-45, 2010.

WHITE, S. K.; MAVIAN, C.; ELBADRY, M. A.; BEAU DE ROCHARS, V. M.; PAISIE, T.; TELISMA, T. *et al.* Detection and phylogenetic characterization of arbovirus dual-infections among persons during a chikungunya fever outbreak, Haiti 2014. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 5, e0006505, 2018.

WHO. **Dengue. Guidelines for treatment, prevention and control – New edition.** Geneva: WHO, 2009.

WIJESINGHE *et al.* Fatal co-infection with leptospirosis and dengue in a Sri Lankan male. **BMC Res Notes**, n. 8, p. 348, 2015.

WU, W.; WANG, J.; YU, N.; YAN, J.; ZHUO, Z.; CHEN, M.; SU, X.; FANG, M.; HE, S.; ZHANG, S.; ZHANG, Y.; GE, S.; XIA, N. Development of multiplex real time reverse transcriptase PCR assay for simultaneous detection of Zika, Dengue, Yellow Fever and Chikungunya Viruses in a single tube. **J Med Virol**, v. 90, n. 11, p.1681-1686, 2018.

YACTAYO, SERGIO *et al.* “Epidemiology of Chikungunya in the Americas”. **Journal of infectious diseases**, v. 214, suppl 5, p. S441-S445, 2016.

YERGOLKAR, P. N. *et al.* Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, p. 1580, 2006.

APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nº da ficha: | | Nº Prontuário: | | | |
| Nome: | Idade: | Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | Data óbito: / / | Hora óbito: : | |
| Perfil sócio-econômico | | | | | |
| Estado civil | | Escolaridade | | Cor da pele | |
| <input type="checkbox"/> Solteiro (a) <input type="checkbox"/> Casado (a) <input type="checkbox"/> Viúvo (a) <input type="checkbox"/> Divorciado (a) <input type="checkbox"/> Ignorado | | <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> 1 a 3 anos <input type="checkbox"/> 4 a 7 anos <input type="checkbox"/> 8 a 11 anos <input type="checkbox"/> 12 ou mais | | <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Indígena | |
| Município de residência: | | | Local do óbito: | | |
| Nº de pessoas no domicílio: | | Com quem residia: | | Renda familiar (Sal. Min): | |
| História clínica | | | | | |
| Foi internado: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Estadiamento: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Quantos dias? | |
| Hipóteses diagnósticas: | | | | Tempo início do sintoma e óbito: | |
| Teve suspeita/diagnóstico de Chikungunya antes do óbito: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | Há quanto tempo? | |
| Teve suspeita/diagnóstico de Dengue antes do óbito: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | Há quanto tempo? | |
| Consta sorologia no prontuário: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | Medicamentos utilizados: | | |
| Sinais e Sintomas | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Artralgia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Dor articular | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Mialgia | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Calafrios | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Epistaxe | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Náusea | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Cefaleia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Equimose | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Petéquias | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Choque | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Exantema | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Prostração | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Cianose | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Fadiga | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Prurido | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Convulsão | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Febre | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Rash cutâneo | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Diarreia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Hemorragia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Rebaix. sensor | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Dispneia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Hepatomegalia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Vômito | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Dor abdominal | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Hipotensão | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Tosse | Há ___ dias |
| <input type="checkbox"/> Dor retroorbit. | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Linfadenopatia | Há ___ dias | <input type="checkbox"/> Outros: _____ | Há ___ dias |
| Comorbidades e possíveis fatores de risco | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Artrose/ Artrite <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Cirrose hepática <input type="checkbox"/> Dermatite atópica <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Diabetes | | <input type="checkbox"/> Doença hematológica <input type="checkbox"/> Doença renal <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Enfisema pulmonar <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Gravidez/puerpério | | <input type="checkbox"/> Hepatite <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Uso de medicamento <input type="checkbox"/> Outros _____ | |

| Necropsia | | Nº Prontuário: | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Achados Macroscópicos | | | |
| Derrame cavitário | | Hemorragias | |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> Derrame pericárdio | | <input type="checkbox"/> Hemotórax <input type="checkbox"/> Hemopericárdio <input type="checkbox"/> Hemoperitônio <input type="checkbox"/> Outros: _____ | |
| Encéfalo | Pulmão | Coração | |
| | | | |
| Fígado | Baço | Rins | |
| | | | |
| (1= discreto / 2= moderada a intensa) | | | |
| Sistema Nervoso Central | Músculo esquelético | Sistema respiratório | |
| Congestão: ____ Edema: ____ Encefalite: ____ Hemorragia: ____ Meningite: ____ Meningoencefalite: ____ Necrose: ____ Tromboembolia: ____ Outros: _____ | Edema: ____ Hemorragia: ____ Processo inflamatório: ____ Rabdomiólise: ____ Vacúolos perinucleares: ____ Outros: _____ | Atelactasia: ____ Antracose: ____ Bronquite: ____ Bronquiolite: ____ Broncopneumonia: ____ Congestão: ____ Dep. Material proteico: ____ Edema: ____ Enfisema: ____ | Hemorragia: ____ Membrana hialina: ____ Necrose: ____ Pleurite: ____ Pneumonite: ____ Tromboembolia: ____ |
| Sistema cardiovascular | Sistema digestivo | | |
| Cardiomegalia: ____ Congestão: ____ Degen. Hidrópica: ____ Edema: ____ Endocardite: ____ Hemorragia: ____ Hipertrofia: ____ Necrose: ____ Miocardite: ____ Outros: _____ | Fígado | Estômago | |
| | Colestase: ____ Congestão: ____ Detrabeculação: ____ Degen. Hidrópica: ____ Edema: ____ Esteatose: ____ Hemorragia: ____ Hiperplasia cél. Kupffer: ____ Infiltrado portal: ____ Necrose: ____ Hepatite: ____ Outros: _____ | Congestão: ____ Edema: ____ Hemorragia: ____ Gastrite: ____ Necrose: ____ Úlcera: ____ Outros: _____ | |
| Sistema endócrino (Adrenal) | Intestino | Pâncreas | |
| Congestão: ____ Edema: ____ Hemorragia: ____ Necrose: ____ Infiltrado inflamatório: ____ Outros: _____ | Congestão: ____ Edema: ____ Hemorragia: ____ Enterite: ____ Necrose: ____ Outros: _____ | Congestão: ____ Edema: ____ Hemorragia: ____ Necrose: ____ Infiltrado inflamatório: ____ Outros: _____ | |
| Sistema hemolinfopoético | | | |
| Baço | Timo | Rins | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Congestão:____ Edema:____ Hemorragia:____ Necrose:____ Polpa branca normal:____ Hipoplasia polpa branca:____ Hiperplasia polpa branca:____ | Congestão:____ Edema:____ Hemorragia:____ Necrose:____ Hipoplasia:____ Hiperplasia:____ Outros: _____ | Congestão:____ Edema:____ Hemorragia :____ Necrose Tubular:____ Degeneração hidrópica:____ Infiltrado inflamatório:____ Esclerose glomerular: ____ Cilindro (tipo): ____ Outros: _____ |
| Medula óssea | Linfonodos | |
| Hipoplasia:____ Hiperplasia:____ | Hipoplasia:____ Hiperplasia:____ | |
| Coinfecções | | |
| <input type="checkbox"/> Dengue <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Zika <input type="checkbox"/> Meningite <input type="checkbox"/> Leptospirose <input type="checkbox"/> Outro: _____ | | |
| Diagnóstico laboratorial CHIKUNGUNYA: P- Positivo N- Negativo NR-Não realizado IN-Inconclusivo | | |
| Imuno-histoquímica: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Isolamento viral: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| RT-PCR: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Antígeno NS1: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| SANGUE: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | LÍQUOR: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| Diagnóstico laboratorial COINFECÇÃO _____: P- Positivo N- Negativo NR-Não realizado IN-Inconclusivo | | |
| Imuno-histoquímica: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Isolamento viral: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| RT-PCR: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Antígeno NS1: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| SANGUE: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | LÍQUOR: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| Diagnóstico laboratorial COINFECÇÃO _____: P- Positivo N- Negativo NR-Não realizado IN-Inconclusivo | | |
| Imuno-histoquímica: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Isolamento viral: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| RT-PCR: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | Antígeno NS1: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| SANGUE: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | LÍQUOR: IgM: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN IgG: <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> IN | |
| Declaração de Óbito | | |
| Causa imediata do óbito: | | |
| Causa básica do óbito: | | |
| Diagnóstico final: | | |
| EXAMES LABORATORIAIS | | |
| Plaqueta: _____ | Hematócrito: _____ | Hemoglobina: _____ |
| Leucócitos: _____ | TGO: _____ | TGP: _____ |
| Albumina: _____ | | |

ANEXO A – REGISTRO DE ENTRADA DE PESSOA FALECIDA



| |
|---------------------|
| Nº. ATENDIMENTO/ANO |
|---------------------|

CENTRO DE SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DR. ROCHA FURTADO – SVO

REGISTRO DE ENTRADA DE PESSOA FALECIDA

ÓBITO FETAL ÓBITO NÃO FETAL

DATA DO ÓBITO: ___/___/___ HORA DO ÓBITO: ___ NATURALIDADE: _____

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____
 DOC. IDENTIDADE _____ TELEFONE _____
 PAI: _____
 MÃE: _____
 DATA NASC: ___/___/___ IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____
 ESTADO CIVIL: _____ ESCOLARIDADE (em anos): _____ OCUPAÇÃO: _____
 ENDEREÇO: _____
 BAIRRO: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____
 LOCAL ÓBITO: _____

ENTRADA NO S.V.O

DATA ENTRADA NO SVO: ___/___/___ HORA DA ENTRADA SVO: _____
 FUNERARIA: _____
 NOME MOTORISTA: _____
 DOC. IDENTIDADE: _____ TELEFONE: _____
 ENDEREÇO: _____
 VEÍCULO: _____ PLACA _____
RESPONSÁVEL OU ACOMPANHANTE
 GRAU DE PARENTESCO: _____
 NOME: _____
 DOC. IDENTIDADE: _____ TELEFONE: _____
 ENDEREÇO: _____
 BAIRRO: _____ CIDADE: _____ UF: _____

O CORPO SE APRESENTA COM PERTENCE? ALIANÇA, ANEL, CORÇÃO, COLAR, BRINCO, RELÓGIO.

SIM

NÃO

SOLICITAR AO RESPONSÁVEL OU ACOMPANHANTE PARA VERIFICAR E PROCEDER A RETIRADA DE TODO E QUALQUER OBJETO DO CORPO.

 Responsável/acompanhante

 Atendente (S.V.O)

Fonte: Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado

ANEXO B – REGISTRO DE ENTRADA DE PESSOA FALECIDA

PERFIL SOCIO-ECONÔMICO DO USUÁRIO/FAMÍLIA

1 – Religião:

Católica Evangélica Outros: _____

2 – Condição de Moradia:

Própria Alugada Cediada Co-Habitação Ocupada

Outros: _____

3 – Número de pessoas no domicílio:

1 2 a 3 4 a 5 6 a 7 8 a 10 + de 10

4 – Com quem residia:

Sozinho (a) Com os pais Com esposo (a) Com filhos Com parentes

Outros: _____

5 – Renda Familiar:

- 1 Sm 1 Sm 2 Sm 3 Sm 4 Sm + 5 Sm

6 – Situação empregatícia:

Empregado (carteira assinada) Servidor Público Desempregado Aposentado

Pensionista Autônomo Outros: _____

7 – Condições de saúde:

Sem acompanhamento médico Atendimento pelo PSF Atendimento particular

Atendimento no posto de saúde do bairro Outros: _____

8 – Hábitos e costumes:

Bebia Fumava Bebia e fumava Usava drogas ilícitas Sem hábitos

Outros: _____

9- Meios que utilizou para transporte do corpo:

Funerária Ambulância Carro Particular Rabecção do IML Outros: _____

10- Serviço utilizado para sepultamento:

Plano funerário Particular Auxílio Funeral - LOAS

Outros: _____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

_____ Fortaleza, _____ de _____ de 20 _____

Assistente Social

ANEXO C – PROCEDIMENTO MÉDICO

PROCEDIMENTO MÉDICO

NOME: _____ Nº. ATEND. _____.

HISTORICO

NECRÓPSIA

EXAME EXTERNO

EXAME INTERNO

LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO

Fonte: Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado

ANEXO D – APROVAÇÃO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS DOS ÓBITOS POR ARBOVIROSES QUE FORAM NECROPSIADOS NO CEARÁ, 2011 - 2017

Pesquisador: JOHN WASHINGTON CAVALCANTE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85921418.3.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.583.257

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação do programa de pós-graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará que pretende conhecer os principais achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos casos de óbitos por arbovirus que foram necropsiados no Ceará, entre os anos de 2011 e 2017.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: Conhecer os principais achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos dos casos de óbitos por arbovirus que foram necropsiados no Ceará, entre os anos de 2011 e 2017

ESPECÍFICOS:

- Descrever os achados clínicos e laboratoriais dos óbitos confirmados por chikungunya que foram necropsiados no Ceará, 2016 – 2017.
- Descrever os aspectos histopatológicos dos óbitos confirmados por chikungunya que foram necropsiados no Ceará, 2016 – 2017.
- Comparar os achados clínicos, laboratoriais e de histopatológicos dos óbitos por dengue (2011/2012) e chikungunya (2016/2017).
- Comparar os achados de necropsia dos casos de dengue (2011/2012) e chikungunya (2016/2017).
- Estimar a prevalência das principais comorbidades e coinfeções presentes nos óbitos.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-375

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3368-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Protocolo: 2.583.257

necropsiados, comparando os casos de dengue (2011/2012) com chikungunya (2016/2017).

• Descrever e comparar as principais causas imediatas de morte dos óbitos necropsiados com dengue (2011/2012) e chikungunya (2016/2017).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, pois os dados serão coletados de prontuários do Serviço de Verificação de Óbitos.

Benefícios: ampliar os conhecimentos sobre a fisiopatologia das arboviroses, especificamente para a dengue e chikungunya e os fatores determinantes para a evolução desfavorável, para melhorar o planejamento da assistência, vigilância e o controle das doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo, com caráter retrospectivo e abordagem quantitativa, envolvendo pacientes acometidos por arbovirus que foram necropsiados pelo SVO-RF e que foram notificados para o Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Ceará, como suspeitos. Serão investigados todos os casos de óbitos por arbovirus, de pacientes residentes no Estado do Ceará, que forem notificados para Secretaria de Saúde do Ceará, com suspeita de arbovirus no período de 01/01/2011 e 31/12/2017.

Inicialmente serão identificados no sistema de vigilância epidemiológica (SINAN) os casos de óbitos confirmados, por critério laboratorial, por arbovirus no período de estudo. Posteriormente serão separados aqueles em que foi realizada necropsia pelo SVO-RF.

Identificados os casos a serem estudados, a coleta dos dados será feita por meio de um questionário semi-estruturado, onde estão incluídas as variáveis do estudo. Para preenchimento dessas fichas serão revisados os prontuários, laudos de necropsia e declarações de óbitos, buscando-se identificar fatores determinantes e relevantes para causas desses óbitos. Será feita uma revisão de lâminas realizando-se processamento histológico de amostra de órgãos e tecidos e posterior análise microscópica, para complementar e confrontar as informações constantes nos laudos de necropsias. Para realizar o procedimento histopatológico, serão feitas as lâminas e posterior coloração das mesmas, a partir de amostras arquivadas em blocos de parafina no laboratório de histologia do SVO-RF.

Posteriormente será realizado um estudo comparativo do perfil dos óbitos atribuídos ao vírus da Chikungunya, em autópsias realizadas entre os anos de 2016 e 2017; com um estudo já realizado nos anos de 2011 e 2012 com os óbitos por dengue, antes da circulação do CHIKV no Ceará. As informações serão confrontadas e complementadas pela revisão das fichas de

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-375

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3368-8344

E-mail: comape@ufc.br

Continuação do Parecer: 2.503.257

notificação e Investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de prontuários de pacientes que foram internados e fichas de investigação de óbitos disponíveis no Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado (NVEP-CE).

Os dados serão analisados utilizando-se o programa Epi-Info versão 3.5.1. Serão realizadas tabelas e gráficos, onde serão feitas as comparações dos dados obtidos nos formulários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados adequadamente: Ofício de encaminhamento ao CEP; Currículo do pesquisador responsável; cronograma; orçamento; declaração dos pesquisadores; Folha de rosto; autorização do local onde a pesquisa será realizada; solicitação de dispensa do TCLE; Termo de Fiel depositário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB INFORMACOES BASICAS DO PROJETO_1076817.pdf | 21/03/2018 14:23:10 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.pdf | 21/03/2018 14:22:34 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Aceito |
| Outros | fie/SESA.jpeg | 21/03/2018 14:17:27 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | InfraSESA.jpeg | 21/03/2018 14:15:46 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 21/03/2018 14:11:12 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AUTORIZACAOSVO.pdf | 21/03/2018 14:08:34 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / | ISENCAO.pdf | 21/03/2018 14:07:37 | LUCIANO PAMPLONA DE | Aceito |

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3368-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.503.257

| | | | | |
|---------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência | ISENCAO.pdf | 21/03/2018 14:07:37 | GOES CAVALCANTI | Acelto |
| Outros | fieiSVO.pdf | 21/03/2018 14:06:52 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Acelto |
| Orçamento | orcamento.pdf | 21/03/2018 14:05:27 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Acelto |
| Outros | apresentacao.pdf | 21/03/2018 14:04:29 | LUCIANO PAMPLONA DE GOES CAVALCANTI | Acelto |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 05 de Abril de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3368-8344

E-mail: conep@ufc.br