UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA - UNEB

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA E CIÊNCIAS SOCIAIS - DTCS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM ECOLOGIA HUMANA E GESTÃO SOCIOAMBIENTAL – PPGEcoH

JANDIR MENDONÇA NICACIO

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CARDÍACA SUBCLÍNICA, PERFIL DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM UMA POPULAÇÃO INDÍGENA NO NORDESTE BRASILEIRO, EXPOSTA À DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

JUAZEIRO – BA

2025

JANDIR MENDONÇA NICACIO

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CARDÍACA SUBCLÍNICA, PERFIL DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM UMA POPULAÇÃO INDÍGENA NO NORDESTE BRASILEIRO, EXPOSTA À DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental da Universidade do Estado da Bahia, Campus III, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental.

Linha de Pesquisa: Ecologia Humana e Saúde

Orientador: Dr. Anderson da Costa Armstrong
Coorientador: Dr. Carlos Dornels Freire de Souza

JUAZEIRO – BA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
por Regivaldo José da Silva/CRB-5-1169

N582p

Nicacio, Jandir Mendonça

Prevalência de Doença Cardíaca Subclínica, Perfil dos Biomarcadores Cardíacos e fatores de risco associados em uma população indígena no nordeste brasileiro, exposta à dengue, chikungunya e Zika. / Jandir Mendonça Nicacio. Orientador(a): Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong.Coorientador(a): Prof. Carlos Dornels Freire de Souza. Juazeiro, 2025.

228 p : il.

Tese (Doutorado). Universidade do Estado da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental PPGECOH, Juazeiro. 2025.

Contém referências, anexos e apêndices.

1.Indígenas brasileiros. 2.Saúde cardiovascular indígena. 3.Doença cardiovascular subclínica. 4.Biomarcadores cardíacos. 5.Arboviroses. I. Armstrong,Prof. Dr. Anderson da Costa. II. Souza,Prof. Carlos Dornels Freire de . III. Universidade do Estado da Bahia. Juazeiro. IV. Título.

CDD: 574

FOLHA DE APROVAÇÃO

""“PREVALÊNCIA DE DOENÇA CARDÍACA SUBCLÍNICA, PERFIL DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM UMA POPULAÇÃO INDÍGENA NO NORDESTE BRASILEIRO, EXPOSTA À DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA”""

JANDIR MENDONÇA NICACIO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental – PPGECOH, em 14 de março de 2025, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professor(a) Dr.(a) ANDERSON DA COSTA ARMSTRONG
Doutorado em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Professor(a) Dr.(a) ARTUR GOMES DIAS LIMA
UNEB
Doutorado em Biologia Parasitária
Fundação Oswaldo Cruz

Professor(a) Dr.(a) JURACY MARQUES DOS SANTOS
UNEB
Doutorado em Ecologia Humana
Universidade Nova de Lisboa

Professor(a) Dr.(a) THAIS SILVA MATOS
Idomed - IDOMED
Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional
Universidade de Pernambuco

Professor(a) Dr.(a) LETICIA SILVA MARTEIS
Univasf - UNIVASF
Doutorado em Saúde Pública- Universidade de São Paulo

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Laura Cristina Cavalcanti Simões, e aos meus filhos Samuel Simões Nicacio e João Simões Nicacio, pela compreensão diária e amor incondicional.

"*Yaathe kothe nyatatka hywethe, natohka nyanithka hi'aya*" [1]

A saúde e a alegria vivem no coração do nosso povo[1]

[1] Frase adaptada com base nos valores culturais e linguísticos Fulni-ô, conforme descrito por Costa JF. Ya:thê, a última língua nativa no nordeste do Brasil: aspectos morfo-sintáticos. Recife: UFPE; 1999.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar, a Deus, fonte da vida, razão de minha existência. Nele, tudo subsiste.

Aos meus amados pais, Ruth Mendonça Nicacio e Jurandir Alves Nicacio pela dedicação incondicional aos filhos, pelo amor, pelos ensinamentos, pela presença em todos os momentos.

À minha amada esposa, Laura Cristina, mulher, companheira, confidente, mãe, coluna em minha vida. Sua compreensão, seu apoio, seus conselhos foram fundamentais nessa jornada.

Aos meus queridos filhos, Samuel e João, minha alegria diária. Minha herança, na qual entrego meu amor e esforço diário.

Aos meus irmãos, e demais parentes que sempre me apoiaram, na qual encontro alento e forças para seguir a jornada da vida.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong, que me inspira com seu entusiasmo e capacidade. Seu legado para a minha formação é inquestionável. Sob sua orientação de tantos anos, aprendi e tenho aprendido para além de minha formação original, abrindo horizontes e trazendo experiência e maturidade.

Ao meu estimado amigo Prof. Dr. Carlos Dornels Freire de Souza, pesquisador exemplar, profissional dedicado e educador excelente. Seu apoio, seus ensinamentos, sua contribuição nas orientações diárias, construção, interpretação das análises e incentivo, foram fundamentais na construção desta tese. Obrigado meu amigo.

Aos demais professores do Projeto PAI que tanto me ensinaram e ainda me ensinam. Conviver com os senhores e senhoras e ter a oportunidade de receber os ensinamentos é honra para mim.

Aos pesquisadores do Projeto PAI, aos estudantes que sempre se dedicaram e se entregaram às atividades de campo. Fazer parte desse projeto tão importante para as comunidades indígenas no Nordeste brasileiro e trocar experiências foi um aprendizado que extrapola as páginas dessa tese, na qual não sou capaz de descrever, mas vou levar comigo em minha jornada profissional e como pessoa.

Aos povos indígenas Fulni-ô e Truká, razão principal do Projeto PAI e desta tese. Encerro esse ciclo na certeza que recebi mais do que fui capaz de oferecer. Cada conversa, cada interação, seja com adultos, crianças, idosos, homens, mulheres trouxeram profundos ensinamentos. Obrigado pela oportunidade de aprender tanto com todos vocês.

Ao Prof. Carlos Alberto, coordenador do curso, pela disponibilidade e pelos esforços em manter a qualidade seriedade do Programa de Ecologia Humana e Gestão Sócio Ambiental da Universidade Estadual da Bahia.

À Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) e à Universidade do Estado da Bahia (UNEB), pelo apoio institucional e pela parceria ao longo deste processo. Sou grato pela oportunidade de conduzir esta pesquisa e pela excelência acadêmica promovida por essas instituições.

À banca examinadora, expresso minha gratidão pela atenção e dedicação na avaliação deste trabalho. Agradeço pela disponibilidade, pelo tempo investido na leitura e análise, assim como pelos valiosos comentários e sugestões oferecidos durante a qualificação.

Aos meus colegas de doutorado e aos meus estimados colegas de trabalho, que não medem esforços para me ajudar em todos os momentos. Conviver com pessoas tão capazes e ao mesmo tempo humildes e solícitas, traz alento para nossos dias.

Ao Programa de Ecologia Humana da UNEB, agradeço pela oportunidade de vivenciar a ciência de maneira mais abrangente, promovendo uma compreensão aprofundada das relações entre os seres humanos e a natureza, e valorizando as interações humanas em sua essência.

Mais uma vez, a Deus, que não apenas é o meu Deus, mas meu melhor amigo, minha esperança, minha segurança, meu baluarte. Obrigado, meu Senhor Jesus!

NICACIO, Jandir Mendonça. Universidade do Estado da Bahia. Outubro de 2024. Prevalência de doença cardíaca subclínica, perfil dos biomarcadores cardíacos e fatores de risco associados em uma população indígena no Nordeste brasileiro, exposta à dengue, chikungunya e Zika. Anderson da Costa Armstrong, Carlos Dornels Freire de Souza.

RESUMO:

As doenças cardiovasculares representam um dos maiores desafios de saúde pública global, especialmente em populações negligenciadas, como as comunidades indígenas. A urbanização crescente e as recorrentes epidemias de arboviroses têm agravado esse cenário. No entanto, a literatura é escassa em relação à saúde cardiovascular dessas populações no contexto das arboviroses clássicas (dengue, chikungunya e Zika). Esta tese, parte do "Projeto de Aterosclerose em Indígenas", investigou a prevalência de doença cardíaca subclínica, dinâmicas dos biomarcadores cardíacos e fatores associados em uma comunidade indígena do Nordeste brasileiro exposta dengue, chikungunya e Zika. Trata-se de um estudo com métodos mistos, realizada em três etapas. Etapa 1: Revisão sistemática foi conduzida para avaliar as complicações cardíacas associadas às arboviroses. Foram incluídos 42 estudos, totalizando 76.678 indivíduos expostos às arboviroses, dos quais 27,21% dos casos com dengue e 32,81% daqueles com chikungunya apresentaram complicações cardíacas. A miocardite foi identificada em quase 11% dos casos de dengue, com maior incidência em jovens (< 20 anos), reforçando o impacto cardiovascular das arboviroses. Etapa 2: Foi conduzido estudo com a população Fulni-ô, envolvendo 174 indígenas, onde se investigou a relação entre biomarcadores inflamatórios e cardíacos na população exposta às arboviroses. Os resultados mostraram que a cardiotrofina e a LDH B estavam associadas à exposição aguda ao vírus chikungunya, enquanto o Big-ET1 e a LDH B foram correlacionados à exposição prévia. Estes biomarcadores permaneceram significativos em modelos de regressão logística, sugerindo um papel potencial na lesão celular e inflamação causadas pela chikungunya. Etapa 3: Foi conduzido um estudo transversal com 174 indígenas Fulni-ô onde se avaliou a presença de disfunção cardíaca subclínica através do "Strain Longitudinal Global" (GLS) usando a técnica de Speckle-Tracking Ecocardiography. Observou-se, 48,3% da população apresentou comprometimento cardíaco subclínico, juntamente com altas taxas de exposição prévia às arboviroses (Dengue IgG: 85,8%, Chikungunya IgG: 70,9%, Zika IgG: 95,3%), mas baixa exposição recente (IgM < 13%). No entanto, não foi encontrada associação significativa entre o comprometimento cardíaco e evidência sorológica de exposição aos arbovírus, sugerindo que a baixa taxa de infecção aguda pode ter influenciado esses achados. Etapa 4: Para fechamento desta tese, conduzimos um relato de experiência crítico-reflexivo cujo objetivo foi relatar o uso de uma rede digital (Research Electronic Data Capture -REDCap) para gerenciamento e utilização das informações clínico-antropométricas e de exames, nas atividades de campo, em uma comunidade indígena no Nordeste do Brasil, sob a ótica de estudantes e agentes comunitários de saúde. Observou-se predominância de aspectos positivos (43,41%), seguidos por limitações (15,1%) e experiências pessoais favoráveis (14,34%). De modo geral, as intervenções conduzidas nas comunidades indígenas não apenas geraram impactos positivos para a própria comunidade, mas também proporcionaram um aprimoramento significativo aos membros da equipe Apesar de não identificar uma

associação direta entre a doença cardíaca subclínica e a exposição às arboviroses, os achados revelam uma preocupante prevalência de disfunção miocárdica em uma população com altas taxas de exposição prévia. Esses resultados destacam a necessidade de mais estudos sobre a interação entre doenças cardiovasculares, arboviroses e fatores como a urbanização e características antropométricas, visando contribuir para políticas de saúde voltadas a populações indígenas vulneráveis.

Palavras-chave: doença cardíaca subclínica, arboviroses, população indígena, strain longitudinal global, biomarcadores cardíacos, tecnologia digital

NICACIO, Jandir Mendonça. Universidade do Estado da Bahia. Outubro de 2024. Prevalence of subclinical heart disease, dynamics of cardiac biomarkers and associated risk factors in an Indigenous population from Northeastern Brazil exposed to dengue, chikungunya and Zika. Anderson da Costa Armstrong, Carlos Dornels Freire de Souza.

ABSTRACT:

Cardiovascular disease is one of the biggest global public health challenges, especially in neglected populations such as Indigenous communities. Increasing urbanization and recurrent arbovirus epidemics have exacerbated this scenario. However, there is little literature on the cardiovascular health of these populations regarding the classical arboviruses (dengue, chikungunya, and Zika). This thesis, which is part of the "Atherosclerosis in Indigenous Peoples Project," investigated the prevalence of subclinical heart disease, cardiac biomarker dynamics, and associated factors in an Indigenous community in northeastern Brazil exposed to dengue, chikungunya, and Zika. This is a mixed methods study conducted in three stages. Stage 1: A systematic review assessed cardiac complications associated with arboviruses. Forty-two studies totaling 76,678 individuals exposed to arboviruses were included, of which 27.21% of dengue and 32.81% of chikungunya cases had cardiac complications. Nearly 11% of dengue cases were found to have myocarditis, with a higher incidence in young people (< 20 years), highlighting the cardiovascular impact of arboviruses. Stage 2: A study was conducted with the Fulni-ô population, involving 174 indigenous people, investigating the relationship between inflammatory and cardiac biomarkers in the population exposed to arboviruses. Results showed that cardiotrophin and LDH B were associated with acute exposure to the chikungunya virus, while Big-ET1 and LDH B were correlated with previous exposure. These biomarkers remained significant in logistic regression models, suggesting a possible role in chikungunya-induced cell damage and inflammation. Step 3: A cross-sectional study of 174 Fulni-ô Indians was conducted in which the presence of subclinical cardiac dysfunction was assessed by Global Longitudinal Strain (GLS) using the speckle-tracking echocardiography technique. Surprisingly, 48.3% of the population had subclinical cardiac involvement, along with high rates of previous exposure to arboviruses (Dengue IgG: 85.8%, Chikungunya IgG: 70.9%, Zika IgG: 95.3%), but low current exposure (IgM < 13%). However, no significant association was found between cardiac involvement and serologic evidence of exposure to arboviruses, suggesting that the low rate of acute infection may have influenced these results. Stage 4: To conclude this work, we conducted a critical-reflective field report whose objective was to report the use of a digital network (Research Electronic Data Capture - REDCap) for the management and utilization of clinical-anthropometric and examination information in field activities in an indigenous community in northeastern Brazil, from the perspective of students and community health officers. Predominantly positive aspects were observed (43.41%), followed by limitations (15.1%) and positive personal experiences (14.34%). In general, the interventions implemented in the Indigenous communities positively impacted the community itself and brought significant improvements to the team members. Although no direct association was found between subclinical heart disease and exposure to arboviruses, the results show a worrying prevalence of myocardial dysfunction in a population with a high rate of previous exposure. These findings

highlight the need for further studies on the interaction between cardiovascular disease, arboviruses, and factors such as urbanization and anthropometric characteristics to contribute to health policies for vulnerable Indigenous populations.

Keywords: subclinical heart disease, arboviruses, indigenous population, global longitudinal strain, cardiac biomarkers, digital network.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 -	Incidência de AVC (para cada 100.00), ajustada para idade, segundo a GBD, 2021.....	36
Figura 02 -	Mapa global com taxa de mortalidade por IAM, ajustado para idade, 2022.....	36
Figura 03 -	Mecanismos etiopatogênicos da miocardite.....	39
Figura 04 -	Classificação da Doença Cardíaca Subclínica, ACC/AHA/HFSA, 2022.....	40
Figura 05 -	Representação geral de funcionamento da tecnologia Luminex.....	44
Figura 06 -	Disposição das miofibrilas do Ventrículo Esquerdo.....	46
Figura 07 -	Aquisição de imagens do Strain Longitudinal Global por *speckle-tracking echocardiography*.....	47
Figura 08 -	Situação epidemiológica global da Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e Zika.....	48
Figura 09 -	Desenho esquemático sobre o ciclo viral no mosquito.....	49
Figura 10 -	Distribuição geográfica dos casos de Dengue, segundo a OMS, de janeiro a abril de 2023.....	51
Figura 11 -	Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) de dengue por região geográfica– Brasil, 2022-2024.....	52
Figura 12 -	Distribuição dos sorotipos de Dengue por unidade federativa, até SE 26 2024.....	52
Figura 13 -	Taxa de incidência (casos por 100 mil habitantes) de chikungunya e óbitos confirmados e em investigação, Brasil, SE 1 à SE 26 de 2024.....	54
Figura 14 -	Incidência de infecção Zika em mulheres de 15-49 anos em 2019, segundo a GBD.....	56
Figura 15 -	Taxa de incidência (casos por 100 mil habitantes) de Zika por região – Brasil, SE 1 à SE 23 de 2024	57
Figura 16 -	Desenho esquemático dos mecanismos da lesão cardíaca viral.....	60
Figura 17 -	Distribuição das pessoas indígenas por região 2010/2022 segundo IBGE.....	60
Figura 18 -	Comunidade indígena Fulni-ô.....	66
Figura 19 -	Aldeia Ouricuri onde se pratica o ritual Ouricuri.....	67
Figura 20 -	Localização territorial da comunidade Fulni-ô-PE.....	68

Figura 21 - Nomes de animais na língua *Yathê* ensinada nas escolas Comunidade Fulni-ô..... 77

Figura 22 - Representação geográfica das comunidades Fulni-ô e Truká..... 78

Figura 23 - Grupos populacionais estudo PAI..... 82

Figura 24 - Atendimento na comunidade Truká..... 83

Figura 25 - Estrutura utilizada pelo RegaDB adaptado a comunidades indígenas..... 84

Figura 26 - Atividade educativa sobre saúde bucal..... 85

Figura 27 - Fluxograma PRISMA..... 88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos estudos..... 31

Quadro 2 - Escore prognóstico H2F-PEF de estimativa de ICFEp..... 45

Quadro 3 - Descrição dos biomarcadores cardíacos e aplicação clínica..... 39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A2C	Visão 2 câmaras apical
A4C	Visão 4 câmaras apical
ACC/AHA/HFSA	American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Big ET1	Big-Endotelina 1
BNP	Peptídeo Natriurético tipo B
CHIKV	Chikungunya Vírus
CK-MB	Creatinina Kinase MB
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CISI	Comissão Intersetorial de Saúde do Índio
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COE	Comitê de Operações de Emergência
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CT-1	Cardiotrofina 1
cTNI	Troponina cardíaca I
DCV	Doença Cardiovascular
DENV	Dengue Vírus
DM	Diabetes Melitos
DSEIs	Distritos Sanitários Especiais
EEV	Vírus da encefalite Equina Venezuelana
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
EVS	Equipes Volantes de Saúde
FABP3	Proteína de Ligação a Ácidos Graxos 3
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNAI	Fundação Nacional do Índio

FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
GBD	Global Burden of Disease
GDF15	Fator de crescimento e diferenciação celular 15
GLS	Strain Longitudinal Global
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção reduzida
IL4	Interleucina 4
IL6	Interleucina 6
IL10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
JEV	Vírus da Encefalite Japonesa
LAPES	Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software
LDH-B	Desidrogenase Láctica B
LPC	Laboratório de Análises Clínicas
LVLd	Diâmetro do Ventrículo Esquerdo em diástole
LVLs	Diâmetro do Ventrículo Esquerdo em sístole
MCP1	Proteína 1 Quimioatraente de monócito
MAYV	Vírus Mayaro
MOOSE	Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology
MVEV	Vírus de encefalite Murray Valley
NOS	Newcastle–Ottawa Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONNV	Vírus o’nyong-nyong
ORF	Open Reading Frames
OROV	Vírus Oropouche
PAI	Projeto de Aterosclerose em comunidades Indígenas

PNASPI	Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas
RBEM	Revista Brasileira de Educação Médica
REDCap	Research Electronic Data Capture
SASI	Atenção à Saúde Indígena
SE	Semana Epidemiológica
SESAI	Secretaria Especial de Saúde Indígena
SPI	Serviço de Proteção ao Índio
SUS	Sistema Único de Saúde
SUSA	Serviço de Unidades Sanitárias
sST2	Supressão Solúvel da Tumorogenicidade 2
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UNEB	Universidade Estadual da Bahia
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco
ZIKV	Zika Vírus
WNV	Vírus do Oeste do Nilo
2CH	Duas câmaras
3CH	Três câmaras
4CH	Quatro câmaras

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....22

2 PROPOSIÇÃO.....32

3 INTRODUÇÃO GERAL.....33

3.1 Objetivos.....38

3.1.1 Objetivo Geral.....38

3.1.2 Objetivos Específicos.....38

4 REVISÃO DA LITERATURA.....39

4.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR NAS POPULAÇÕES.....39

4.1.1 Insuficiência Cardíaca e Miocardite.....41

4.1.2 Doença Cardíaca Subclínica.....44

4.2 ARBOVIROSES: IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA.....52

4.2.1 Arboviroses emergentes.....53

4.2.2 Ciclo Viral.....54

4.2.3 *Aedes aegypti*.....55

4.2.4 Ecologia Humana, Urbanização e Proliferação de Vetores.....57

4.2.5 Febre da Dengue.....58

4.2.6 Febre da Chikungunya.....61

4.2.7 Febre da Zika.....62

4.2.8 Complicações cardiovasculares na dengue, chikungunya e Zika.....64

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS POVOS INDÍGENAS NO BRASIL.....66

4.3.1 Saúde Indígena.....68

4.3.2 Doença Cardiovascular em Populações Indígenas.....69

4.3.3 Arboviroses em Populações Indígenas no Brasil.....71

4.4 COMUNIDADES INDÍGENAS FULNI-Ô E TRUKÁ.....72

4.4.1 Graus de Urbanização.....72

4.4.2 Comunidade Fulni-ô.....75

4.4.3 Comunidade Truká.....77

4.4.4 Fulni-ô: Saúde e Meio Ambiente em Perspectiva.....78

5 MATERIAL E MÉTODOS.....81

5.1 Projeto de Aterosclerose e Populações Indígenas (PAI).....81

5.2 Aspectos metodológicos, relacionados à tese.....84

5.2.1 Desenho do Estudo.....84

5.2.2 População de Estudo.....85

5.2.3 Considerações Éticas.....85

5.3 Etapas da pesquisa.....86

5.3.1 Etapa 1- Síntese das evidências.....86

5.3.2 Etapa 2- Estudo observacional descritivo.....89

5.3.3 Etapa 3- Estudo observacional descritivo.....91

5.3.4 Etapa 4- Relato de experiência: análise crítico-reflexiva.....94

5.4 Análise Estatística.....94

ARTIGOS

- **CAPÍTULO 1:** *Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis*.....96

- **CAPÍTULO 2:** *Cytokines and cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study study*.....118

- **CAPÍTULO 3:** *Arbovirus Exposure and Subclinical Myocardial Dysfunction in an Indigenous Population in Northeast Brazil: a cross-sectional* …….…….139

- **CAPÍTULO 4:** *Tecnologia digital como instrumento de saúde em uma comunidade indígena no Vale de São Francisco*.....155

6 DISCUSSÃO GERAL.....168

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....177

REFERÊNCIAS.....188

ANEXO A - MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist.....201

ANEXO B - Methodological quality assessment by the NOS Score.....204

ANEXO C- Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI): Cytokines and cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study …….....….209

ANEXO D- Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI): Arbovirus Exposure and Subclinical Myocardial Dysfunction ……...…….…….211

ANEXO E- Parecer Consubstanciado CEP.....213

ANEXO F- Autorização FUNAI para atividades em terras indígenas.....226

1 APRESENTAÇÃO

As doenças cardiovasculares estão entre as enfermidades crônicas não transmissíveis de maior impacto em saúde pública, sendo a principal causa de mortalidade global, com mais de 17 milhões de mortes anuais, principalmente em indivíduos acima de 70 anos. Essa realidade é ainda mais grave em populações de baixa renda, que representam mais de três quartos dessas mortes (WHO, 2024; MALTA, 2019). O impacto dessas doenças, afetam também as comunidades indígenas e demais populações vulnerabilizadas em diversas partes do mundo, trazendo repercussões graves não apenas pelo histórico de negligências no cuidado a esses povos, como por suas características culturais, demográficas e genéticas (WHO, 2024).

Uma recente revisão sistemática sobre o impacto das doenças cardiovasculares em países com alto índice de desenvolvimento humano identificou uma maior incidência de acidente vascular cerebral entre aborígenes australianos, indígenas americanos, os Sámi da Suécia/Noruega e os malaios de Singapura, em comparação com as respectivas populações não indígenas. Isso possivelmente reflete o impacto das transformações sociais, da dinâmica populacional e da urbanização em comunidades tradicionais (BALABANSKI et al., 2024). Outrossim, estudo realizado em comunidades indígenas no nordeste brasileiro, no período de 2007-2011, identificou aumento das taxas de mortalidade por doença cardiovascular, com maior incremento nas populações mais afetadas pelo processo de urbanização (ARMSTRONG, et al., 2018).

No contexto das doenças febris agudas transmitidas por artrópodes hematófagos, as arboviroses, nas últimas décadas, seguramente despontam como um dos maiores desafios para saúde pública, não apenas por gerar alta morbidade, demandar uma complexa e capilarizada estrutura para ações de promoção à saúde e prevenção de complicações, como também por gerar agravos crônicos debilitantes como as doenças cardiovasculares, neurológicas, osteo-articulares, principalmente em países de menor renda per capita e clima tropical, onde outras doenças febris agudas se sobrepõe (OMS,2017; ARAÚJO et al., 2022; TINTO, et al., 2022).

Entre as diversas populações acometidas pelas arboviroses, e doenças crônicas não transmissíveis, destacam-se mais uma vez as comunidades tradicionais urbanas e rurais, como as populações ribeirinhas, quilombolas e indígenas, que se apresentam como as mais negligenciadas (DE OLIVEIRA VITORINO; DOS SANTOS, 2023; BRITO, et al., 2011). A relação de vulnerabilidade dessas comunidades a tais agravos é de natureza complexa e ainda

carece de plena elucidação, sendo moldada por fatores estruturantes, como a precariedade do saneamento básico, acesso a água potável, perda da alimentação tradicional com consumo de alimentos ultraprocessados, bem como por especificidades socioculturais, religiosas e genéticas intrínsecas a esses grupos (DE OLIVEIRA VITORINO; DOS SANTOS 2023; RODRIGUES et al., 2017; ABOUR et al, 2015). Somam-se a isso, o despreparo das equipes de educação em saúde, em compreender e valorizar as identidades culturais-religiosas e medicinais destas comunidades, o que contribui para cronicidade do agravo e no comprometimento da qualidade de vida (SANTOS et al., 2019; NICACIO et al., 2023)

Embora a literatura seja vasta em relatar complicações cardiovasculares associados às arboviroses, a maioria dos estudos são relatos e série de casos, com alta heterogeneidade de incidência de acometimento cardíaco (BURGOS et al., 2020). Além disso, os dados epidemiológicos em populações indígenas são escassos ou ausentes, principalmente nas comunidades tradicionais no Nordeste brasileiro. Na verdade, esta problemática se inicia antes, ou seja, nos dados oficiais de registro das arboviroses pelos órgãos governamentais, com lacunas de notificação da doença e seus agravos (KANGUSSU et al., 2023; LANGSJOEN et al., 2021; SCATULARO et al., 2022). A exemplo disso tem-se estudo recente que mostrou uma alta taxa de exposição prévia da comunidade indígena Fulni-ô ao vírus chikungunya entre agosto 2016 a junho 2017, porém, com baixa taxa de notificação de casos suspeitos nos municípios do entorno da comunidade (Águas Belas e Itaíba) entre 2015 a 2020, ou seja, os dados oficiais foram incompatíveis com os resultados compartilhados no estudo, o que reforça a necessidade de um esforço conjunto das entidades governamentais, entidade civil e instituições de ensino e pesquisa no mapeamento epidemiológico dessas arboviroses nessas comunidades (SANTOS; DE SOUZA SILVA, 2023)

Nessa perspectiva, esta tese foi desenvolvida com o objetivo de avaliar disfunções cardíacas nas populações afetadas pelas arboviroses, bem como, identificar e analisar a epidemiologia e os fatores determinantes da doença cardíaca subclínica na população indígena Fulni-ô, no nordeste do Brasil, exposta às arboviroses clássicas: dengue, chikungunya e Zika.

O estudo buscou evidências de comprometimento cardíaco subclínico nessa população por meio do uso da técnica de *Speckle Tracking Echocardiography* e da análise de biomarcadores cardíacos e citocinas de lesão celular. Além disso, foi investigada a soroprevalência de dengue, chikungunya e Zika, bem como fatores clínicos associados. Este mapeamento aborda importantes questões de saúde pública, até então pouco exploradas nesta comunidade, e proporciona uma melhor compreensão do processo de adoecimento, fornecendo

embasamento para práticas e ações de prevenção e promoção à saúde em comunidades em situação de vulnerabilidade, levando em consideração suas particularidades e necessidades específicas.

Os produtos desta tese advêm do Projeto de Aterosclerose em comunidades Indígenas (PAI), que consiste em um grande estudo observacional, de acesso a diferentes grupos populacionais com graus de urbanização distintos, incluindo uma comunidade indígena que preserva parte das atividades religiosas, culturais e linguísticas originais (Fulni-ô, localizada às margens do rio Ipanema, na Bacia do São Francisco). Outra comunidade indígena estudada pelo PAI, foi a Truká, mais inserida no contexto da urbanização e atravessada pelo eixo norte do Projeto de Transposição do Rio São Francisco, além de um grupo controle não indígena, totalmente urbanizado, a partir de uma área com baixo perfil de migração, no município de Juazeiro, Bahia, também às margens do Rio São Francisco (PATRIOTA, 2019).

Idealizado em 2015, o Projeto PAI tem como objetivo principal identificar o perfil de risco cardiovascular da população indígena da bacia hidrográfica do Rio São Francisco, abrangendo os estados de Pernambuco e Bahia. O projeto buscou compreender os efeitos da urbanização sobre esse grupo. A primeira etapa, realizada entre 2016 e 2017, buscou evidências de doença cardiovascular e comorbidades associadas, além de identificar fatores demográficos e antropométricos em indivíduos de 30 a 70 anos, pertencentes a comunidades com diferentes níveis de urbanização. Esses dados foram comparados aos de uma população urbana, envolvendo indivíduos de ambos os sexos, sem histórico conhecido de doença cardiovascular ou insuficiência renal que exigisse hemodiálise. A participação foi voluntária, mediante autorização e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (PATRIOTA, 2019).

Diante das transformações que afetam essas comunidades, é fundamental adotar uma abordagem transdisciplinar, tanto na pesquisa quanto nas práticas assistenciais voltadas para populações negligenciadas. Estudá-las de maneira abrangente é essencial para desenvolver soluções que melhorem a qualidade de vida, respeitando suas especificidades culturais e religiosas. Essa abordagem possibilita a identificação e o enfrentamento dos desafios dessas comunidades, promovendo a possibilidade de intervenções mais eficazes e sensíveis às suas necessidades (SCALCO; LOUVISON, 2020).

O estudo das populações tradicionais, especialmente no contexto da saúde indígena, requer não apenas uma compreensão biológica do processo saúde-doença, mas também uma análise antropológica das lutas históricas pela reafirmação sociocultural e religiosa dessas

comunidades. Nesse cenário, a Ecologia Humana desempenha um papel central, fornecendo ferramentas para compreender as complexidades sociodemográficas e antropológicas relacionadas ao adoecimento. Essa abordagem permite analisar as interações entre as comunidades indígenas e o ecossistema que as envolve, oferecendo uma visão holística e integradora que respeita e valoriza suas tradições e saberes, ao mesmo tempo em que promove soluções sustentáveis e inclusivas.

Como braço auxiliar do projeto PAI, esta tese debruçou-se nas doenças cardíacas subclínicas e o papel da arboviroses nesse processo de adoecimento. No entanto, em virtude da lacuna de conhecimento que a literatura, no estado da arte, carrega a respeito deste tema, o primeiro artigo produzido foi uma ampla revisão sistematizada da literatura, tratando da frequência das doenças cardíacas e suas características, nas arboviroses (dengue, chikungunya e Zika). Dentro do princípio da ciência aberta, esta pesquisa foi submetida à avaliação dos pares e publicado na revista *Viruses* em 08/09/2022 (Qualis A2, quadriênio 2017-2020, Interdisciplinar, Fator de impacto 2023: 3.8), intitulado: *"Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis*" Este estudo usou critérios metodológicos rigorosos e aplicou ferramentas para identificar nível de evidência (Oxford Centre for evidence-based medicine), qualidade do estudo primário (Newcastle–Ottawa Scale -NOS) e reduzir do risco de viés. Além disso, foi aplicada uma metanálise de proporção para artigos que estudaram dengue e chikungunya.

Neste primeiro produto, foram incluídos 42 artigos, totalizando 76.678 indivíduos expostos às arboviroses, sendo 76.188 com dengue, 372 com chikungunya e 118 com Zika. Todos os casos confirmados laboratorialmente. Dentre os estudos primários, 17 de dengue e 06 de chikungunya foram selecionados para a metanálise de frequência após avaliação da qualidade metodológica, baseada na Newcastle–Ottawa Scale (NOS). A análise revelou incidência agrupada de eventos cardíacos de aproximadamente 33% em pacientes com chikungunya uma e 27,21% em pacientes com dengue. Entre os indivíduos com dengue, a miocardite foi observada em cerca de 11% dos casos, com uma incidência ainda maior entre jovens abaixo de 20 anos (quase 34%), conforme demonstrado na análise de subgrupos. Embora o estudo tenha fornecido dados epidemiológicos relevantes, abrangendo pesquisas primárias de 16 países, não foram identificados estudos significativos focados em comunidades indígenas, evidenciando uma lacuna na literatura e a necessidade de investigações voltadas para essa população.

Embora o estudo em questão tenha oferecido uma visão abrangente dos dados epidemiológicos relacionados a doenças cardiovasculares ao incluir pesquisas primárias de 16 países, uma significativa lacuna foi identificada: a ausência de estudos substanciais que abordem especificamente comunidades indígenas. Esta lacuna na literatura é especialmente preocupante considerando que essas populações frequentemente enfrentam desafios singulares de saúde decorrentes de múltiplos fatores, incluindo predisposições genéticas, alterações no estilo de vida devido à urbanização, bem como desigualdades socioeconômicas e acesso limitado a cuidados de saúde (DOS SANTOS 2023; RODRIGUES et al., 2017; ABOUR et al, 2015). Portanto, a necessidade de investigação direcionada é clara, particularmente no contexto brasileiro, onde as comunidades indígenas no nordeste do país raramente são negligenciadas. Este reconhecimento ressalta a urgência de direcionar esforços de pesquisa para examinar mais de perto estas populações, de modo a proporcionar intervenções de saúde mais eficazes e culturalmente sensíveis

Diante do papel das arboviroses nas cardiopatias em comunidades não tradicionais, a segunda etapa desta pesquisa foi dedicada ao estudo específico da comunidade indígena Fulni-ô. No primeiro estudo das atividades de campo nesta comunidade, investigou-se a dinâmica de nove biomarcadores cardíacos e citocinas de lesão celular e inflamatórias na população Fulni-ô exposta às arboviroses, resultando no artigo intitulado: *"Cytokines and cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study",* submetido a revista Viruses em 02/10/2024 e publicado em 10/12/2024, após revisão dos pares (Qualis A2, quadriênio 2017-2020, Interdisciplinar, Fator de impacto 2023: 3.8). Os biomarcadores estudados foram citocinas e proteínas (Cardiotrofina 1-CT-1, Fator de crescimento e diferenciação celular 15-GDF15, Desidrogenase Láctica B-LDH-B, Proteína de Ligação a Ácidos Graxos 3-FABP3, Mioglobina, NT-ProBNP, Troponina cardíaca I-cTnI, Big Endotelina 1-Big ET1 e Creatinina Kinase MB-CKMB) analisadas por meio da tecnologia Luminex xMAP (perfil multianalítico), que utiliza microesferas de captura com cores (beads) conjugadas com anticorpos monoclonais específicos para cada citocina e proteína alvo, em um ensaio multiplex que combina princípio de ELISA e citometria de fluxo (FARESJÖ, 2020). Trata-se de uma metodologia de excelente aplicabilidade em pesquisa clínica, uma vez que permite estudar vários analitos em uma única amostra, com alto rendimento, sensibilidade e eficiência (LOMBARDELLI, 2021).

Neste artigo foram estudados 174 indivíduos da comunidade Fulni-ô, selecionados com amostragem por conveniência com predomínio do sexo feminino. Dos nove biomarcadores

analisados, dois foram associados ao gênero (níveis mais altos de mioglobina em homens e níveis mais altos de NT-proBNP em mulheres), dois à idade (GDF-15 e Big ET-1 em adultos mais velhos), dois à obesidade (NT-proBNP e CK-MB em pessoas obesas) e um à doença renal crônica (Big ET-1). No que concerne às arboviroses, chikungunya foi a que esteve associada com citocinas inflamatórias e de disfunção vascular. Exposição prévia (IgG) foi associada à presença significativa de Cardiotrofina-1 e LDH-B e outros dois biomarcadores cardíacos (LDH-B e Big ET-1) foram associados à exposição recente (IgM) ao vírus chikungunya. Esses achados denotam o perfil inflamatório desta doença, que por seu mecanismo sustentado (crônico), poderia justificar a presença das citocinas, inclusive com potencial de lesões cardiovasculares (ACOSTA-REYS, et al., 2023). No entanto, é importante enfatizar que, por se tratar de um estudo de base exploratória, não foi capaz de explicar os achados e sim gerar hipóteses para novas linhas de pesquisa. Por exemplo: a chikungunya, por ser uma arbovirose inflamatória que comumente cronifica, em sua fase pós viral, pode estar relacionada ao dano endotelial, sendo um fator predisponente a desfechos cardiovasculares, gerando aumento de biomarcadores cardíacos que poderiam se comportar como fatores preditivos de gravidade. Saliente-se, no entanto, que essas hipóteses geradas precisam ser estudadas e testadas com cuidado em diversas populações para trazer benefício às populações, no âmbito das pesquisas translacionais.

No terceiro estudo desta tese, avaliou-se a presença de doença cardíaca subclínica e sua relação com a exposição às arboviroses (dengue, chikungunya e Zika), além de fatores clínicos e antropométricos. Os resultados foram consolidados no terceiro artigo, intitulado: *"Arbovirus Exposure and Subclinical Myocardial Dysfunction in an Indigenous Population in Northeast Brazil: a cross-sectional study"*, que foi submetido em 12/08/2024 na revista BMC Infectious Diseases, e após revisão dos pares, foi aceito e publicado em janeiro de 2025 (Qualis A3 no quadriênio 2017-2020, área Interdisciplinar; fator de impacto 2023: 3.4).

Neste estudo, a avaliação da doença cardíaca subclínica foi realizada utilizando a técnica de *Speckle Tracking Echocardiography*, que permite a análise detalhada de disfunção e deformação miocárdica, com ênfase no Strain Longitudinal Global (GLS). Essa abordagem oferece uma medida sensível e precoce de alterações na função miocárdica, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes.

De forma inédita, os resultados em 174 indivíduos da comunidade Fulni-ô, mostram uma alta prevalência de acometimento cardíaco subclínico (48,3%) em uma população com elevada taxa de exposição prévia (IgG) às arboviroses: quase 86% para dengue, 71% para chikungunya

e mais de 95% para Zika, com baixas taxas de exposição aguda (IgM). Contudo, não foi identificada uma associação estatisticamente significativa entre a cardiopatia subclínica e as arboviroses, o que pode ser explicado, em parte, pela baixa taxa de exposição aguda observada no estudo, uma vez que, em sua maioria, as complicações cardíacas nessas arboviroses, estão relacionadas às fases aguda e subaguda dessas doenças, gerando por exemplo a miocardite aguda. Adicionalmente, observa-se associação de doença cardíaca subclínica com idade, com pior performance de GLS na população acima de 60 anos. Embora não explicitado nos estudos 2 e 3, apesar da alta soroprevalência de dengue e Zika, houve uma baixa taxa de evidências de sobreposição aguda (Anti IgM DENV e ZIKV) na população estudada (< 3%).

Os dados de doença cardíaca subclínica nesta comunidade preocupa, por se tratar de uma condição silenciosa que aumenta desfecho cardiovascular ao longo dos anos, inclusive com morte. É necessário estudar mais detalhadamente essa população, identificando possíveis condições de risco associadas, como doenças metabólicas, outras comorbidades, como inflamatórias e hormonais e até mesmo as arboviroses na fase aguda (BIERING-SØRENSEN, et al. 2017).

Todas essas atividades exigiram não apenas uma equipe transdisciplinar treinada, composta por médicos especialistas como cardiologistas, hematologistas, nefrologistas, especialistas em clínica médica, neurologistas, endocrinologistas, professores universitários e outros profissionais de saúde como enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, biomédicos e estudantes de saúde (PATRIOTA, 2019). Apesar dos dados desta tese que geraram dois produtos (Artigos 2 e 3) sejam do período de visitas realizados em 2016 e 2017, as ações de campo permaneceram durantes os anos subsequentes, onde foram realizadas não apenas coleta de dados demográficos e antropométricos e coleta de amostras biológicas, mas também atendimentos médicos, odontológico e atividades de educação em saúde como saúde bucal, medidas de higiene, educação sexual, hábitos saudáveis, sempre considerando o contexto histórico e cultural.

Durante o período de visitas, executou-se um engajamento significativo com os membros das comunidades indígenas e suas lideranças, incluindo caciques e pajés. Esses encontros proporcionaram uma escuta atenta das narrativas históricas e possibilitaram um entendimento aprofundado das práticas tradicionais, incluindo sua rica medicina tradicional. A equipe também teve a oportunidade de visitar áreas de cultivo onde são mantidas plantações de espécies nativas e exóticas, utilizadas para fins medicinais, demonstrando o extenso conhecimento etnobotânico presente, o qual é cuidadosamente transmitido entre gerações.

Não obstante o valor inestimável desse conhecimento tradicional, a pesquisa enfrentou múltiplos obstáculos logísticos ao longo de suas atividades. Entre os principais desafios identificados, destacam-se o acesso restrito aos recursos médicos, que comprometem o atendimento eficaz, bem como barreiras culturais que dificultam a plena integração dos métodos ocidentais de saúde com as práticas locais. Ademais, as dificuldades para a obtenção de informações essenciais, como a realização de exames laboratoriais, revelam-se um entrave persistente. Essas limitações, somadas à complexidade de registrar de forma precisa tanto os dados coletados pela pesquisa quanto as atividades de extensão efetuadas, destacam a necessidade de estratégias mais eficazes para a superação dessas barreiras.

Nessa perspectiva, as ações desenvolvidas pela equipe, seja de pesquisa, como de extensão, com exames de alta complexidade (ecocardiograma, eletrocardiograma, espirometria, coletas de amostras de material biológico), aparato laboratorial, coleta de informações clínico-demográficas, realizadas em cada visita às comunidades indígenas, exigem uso de ferramentas de armazenamento de dados que possibilitasse gerir as informações com rapidez e segurança, mantendo o sigilo dos dados. Neste intuito, como produto suplementar desta tese e fruto da atividade de pesquisa, foi elaborado um relato de experiência que objetivou explorar as experiências do uso de ferramentas tecnológicas digitais em uma das comunidades indígenas estudadas pelo PAI, sob a perspectiva dos agentes de saúde e estudantes de medicina, visando inspirar políticas de saúde e estimular práticas semelhantes em outras comunidades tradicionais. Este artigo foi submetido, revisado e publicado na Revista Brasileira de Educação Médica em 05/07/2023 (RBEM) (Qualis B1, quadriênio 2017-2020, Ciências Humanas, Ciências da Saúde) sob título: "*Tecnologia digital como instrumento de saúde em uma comunidade indígena no Vale de São Francisco"*.

Neste segmento suplementar da tese, foram analisados os desafios, limitações e benefícios advindos do uso da plataforma web Research Electronic Data Capture (REDCap) por parte de estudantes de saúde e técnicos de enfermagem, com os relatos demonstrando uma predominância de aspectos positivos (43,41%), seguidos por limitações (15,1%) e experiências pessoais favoráveis (14,34%). De modo geral, as intervenções conduzidas nas comunidades indígenas não apenas geraram impactos positivos para a própria comunidade, mas também proporcionaram um aprimoramento significativo aos membros da equipe. Isso se deu por meio de um aprendizado multicultural que resultou da interação com diferentes práticas e saberes. O uso da tecnologia, simbolizado pela plataforma REDCap, foi harmoniosamente integrado às tradições locais, demonstrando que ambos os elementos, em vez de serem conflitantes,

convergiram para um objetivo comum: a promoção da educação e da saúde integral (SILVA et al, 2020). A interação entre tecnologia e práticas culturais locais destacou-se como um elemento transformador, favorecendo o aprendizado mútuo entre profissionais de saúde, estudantes e membros da comunidade. Essa abordagem complementa o objetivo central da tese ao demonstrar como soluções tecnológicas podem fortalecer ações de prevenção e promoção da saúde, respeitando as particularidades culturais e ambientais das populações indígenas, promovendo um cuidado mais humano, inclusivo e sustentável.

Na execução de todas as ações, a pesquisa contou também com o apoio de uma rede de colaboradores institucionais como a Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Instituto Gonçalo Moniz/ Fundação Oswaldo Cruz-FIOCRUZ, Bahia, Laboratório de Análises Clínicas (LPC), Salvador, Bahia e com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq e da iniciativa privada.

Esta tese, dentro do contexto essencial que propõe a Ecologia Humana, é pautada na inquietação em responder lacunas das evidências científicas no que tange à saúde cardiovascular das populações indígenas, compreendendo e preservando as interações com o meio ambiente em que vivem, no uso do bioma e nas práticas culturais e religiosas. É indiscutível o histórico de lutas e sofrimentos que as comunidades negligenciadas vêm passando, especialmente nas últimas décadas, impulsionados pela influência da urbanização, insegurança alimentar, grandes epidemias e transformações dos hábitos (MENDES et al., 2018). Longe de ter a pretensão de resolver essa problemática, esta pesquisa busca ao menos instrumentalizar o poder público, de informações relevantes, baseado em evidências, que permitam estabelecer políticas públicas assertivas, para um entendimento mais contextualizado da saúde cardiovascular indígena, promovendo intervenções que sejam eficazes, sustentáveis e alinhadas com os valores e práticas tradicionais destas comunidades.

QUADRO 1 - SÍNTESE DOS ESTUDOS

	Artigo/Capítulo 1	Artigo/Capítulo 2	Artigo/Capítulo 3	Artigo/Capítulo 4
Título	Doenças cardíaca e arboviroses: uma revisão sistemática e meta-análise.	Citocinas e biomarcadores cardíacos na população indígena brasileira exposta a arboviroses: um estudo transversal	Exposição a arboviroses e disfunção miocárdica subclínica em uma população indígena do nordeste do Brasil: um estudo transversal	Tecnologia digital como instrumento de saúde em uma comunidade indígena no Vale de São Francisco
Objetivos geral e específico	Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre complicações cardíacas relacionadas a arboviroses, dengue, chikungunya e Zika. Além disso, uma meta-análise foi realizada para descrever a incidência e estimar o risco de envolvimento cardíaco na dengue.	Descrever o comportamento das citocinas e biomarcadores cardíacos na população indígena Fulni-ô, exposta a arboviroses (DENV, CHIKV e ZIKV), bem como explorar as relações desses marcadores com características clínicas, demográficas e antropométricas.	Analisar as relações entre a disfunção miocárdica subclínica, avaliada e a exposição a arboviroses (dengue, chikungunya e Zika) através das sorologias (IgG, IgM), bem como explorar associações com fatores clínicos demográficos e antropométricos.	Descrever as experiências da equipe de saúde, quanto ao uso de uma ferramenta de gestão de dados na assistência, em uma comunidade indígena no Nordeste brasileiro.
Metodologia	Revisão sistematizada da literatura e Metanálise de proporção.	Estudo transversal, descritivo, auxiliar da primeira fase (2016-2017) do Projeto de Aterosclerose em Populações Indígenas (PAI), onde se estudou a dinâmica de biomarcadores cardíacos e inflamatórios em indivíduos da comunidade indígena Fulni-ô, exposta a arboviroses (dengue, chikungunya e Zika).	Estudo transversal, descritivo, auxiliar da primeira fase (2016-2017) do Projeto de Aterosclerose em Populações Indígenas (PAI), onde se estudou a doença cardíaca subclínica em indivíduos da comunidade indígena Fulni-ô, exposta a arboviroses (dengue, chikungunya e Zika). Foi explorada relação entre as arboviroses e a doença cardíaca subclínica, avaliada por Strain Longitudinal Global-GLS speckle-tracking echocardiography	Trata-se de relato de experiência crítico-reflexivo sobre aspectos práticos vivenciados por profissionais de saúde e estudantes de Medicina no uso da tecnologia digital para coleta, armazenamento e compartilhamento de dados
Contribuições teórico-práticas	O envolvimento cardíaco não é incomum como complicação das arboviroses, com a maior parte das evidências para dengue e chikungunya. A miocardite foi a mais frequente e potencialmente prejudicial complicação cardíaca na dengue, com indicativos de maior carga em jovens	Este estudo revelou padrões específicos de gênero em marcadores cardíacos na população indígena Fulni-ô e evidências de alta exposição a arbovírus. A presença significativa de algumas citocinas inflamatórias e biomarcadores cardíacos sugere uma possível associação com fatores clínicos, demográficos e antropométricos, bem como o impacto	Observa-se alta soroprevalência de arboviroses e uma taxa significativa de disfunção cardíaca subclínica. Não houve associação significativa entre redução do strain longitudinal do ventrículo esquerdo e sorologia para arboviroses provavelmente explicadas por baixa taxa de exposição aguda. Os resultados podem servir de base saúde pública	Esse relato de experiência, como método científico, traz importantes questões vivenciadas, relacionadas à aplicabilidade prática de uma ferramenta digital em uma comunidade indígena. Apesar de ser inegável que há pontos de fragilidade evidentes, eles não comprometeram o resultado afirmativo da vivência, melhorando a assistência.

	potencial de infecções por arbovírus.	visando à promoção da saúde.

2. PROPOSIÇÃO

Propõe-se revisar sistematicamente a literatura sobre complicações cardíacas associadas à dengue, chikungunya e Zika. Além disso, investigar a prevalência de doença cardíaca subclínica, utilizando a avaliação por Strain Longitudinal Global (GLS), bem como a soroprevalência dessas arboviroses na comunidade indígena Fulni-ô, no Nordeste brasileiro. Também se propõe analisar o perfil de biomarcadores cardíacos, explorando suas associações com a exposição às arboviroses, além de características clínicas, demográficas e antropométricas. Por fim, avaliar a percepção de estudantes e agentes comunitários de saúde sobre o uso de tecnologias digitais na assistência e pesquisa em uma comunidade indígena.

3.0 INTRODUÇÃO GERAL

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de mortalidade global, especialmente entre indivíduos idosos e em comunidades negligenciadas, que concentram mais de três quartos dessas mortes (WHO, 2024; MALTA, 2019). O estudo Global Burden of Disease Study (GBD 2019) destacou um aumento significativo das DCV no mundo, passando de 271 milhões de casos em 1990 para 523 milhões em 2019, com a mortalidade ultrapassando 18 milhões nesse último ano (WU et al., 2023; ROTH et al., 2019).

As taxas de DCV e fatores de risco metabólicos são mais elevadas em países de baixa renda, evidenciando desigualdades na saúde cardiovascular. Em 2019, a América do Sul apresentou uma taxa de incapacidade de 2.216,5 por 100.000 indivíduos, enquanto em países de alto índice sócio-demográfico essa taxa foi de 1.801,1 por 100.000. De forma semelhante, a mortalidade cardiovascular na América do Sul foi de 117,5 por 100.000 indivíduos, comparada a 108,4 por 100.000 na América do Norte, refletindo a complexa relação entre distribuição da riqueza, políticas de saúde pública e acesso aos serviços de saúde (WU et al., 2023).

Dados recentes têm demonstrado não apenas o acometimento de populações urbanas, mas também em grupamentos indígenas no Vale do São Francisco (ARMSTRONG et al., 2018; ARMSTRONG et al., 2023). Nesse contexto, inserido no território da Bacia do São Francisco há grupos indígenas com diferentes graus de urbanização. Os dados de mortalidade por causas cardiovasculares, mostraram um aumento significativo de morte por causas cardiovasculares, no grupo mais urbanizado quando comparado aos períodos 2007-2009 com 2010-2011 (ARMSTRONG et al., 2018). Isso sugere um impacto substancial da urbanização no aumento da mortalidade cardiovascular nos grupos indígenas mais expostos a transformações urbanas.

Recentemente, Armstrong et al. (2023), por meio do Projeto de Aterosclerose em Indígenas (PAI), investigaram dois grupamentos no Vale do São Francisco (Truká e Fulni-ô) e identificaram características associadas a diferentes graus de urbanização. Essas características não se limitam à estrutura física e à vegetação, mas incluem aspectos étnico-culturais e sociais que parecem influenciar o comportamento das doenças crônicas nessas populações.

De acordo com Patriota et al. (2020), essas comunidades indígenas têm alterado o perfil de risco cardiovascular devido a mudanças nos processos socioeconômicos, culturais, religiosos e nutricionais, reforçando a importância de compreender os efeitos da urbanização sobre a saúde dessas populações.

Dados do estudo piloto transversal na comunidade indígena Fulni-ô demonstraram doença miocárdica subclínica através de protocolos de aquisição de imagens, pela técnica de *speckle tracking*, que consiste numa técnica de rastreamento por marcadores acústicos em ecocardiografia, utilizada para avaliação da disfunção cardíaca através da medição da deformação do miocárdio (PATRIOTA, et al., 2020). Aliado a isso, Nicacio et al., (2021) identificou quase 80% de soroprevalência (IgG) para chikungunya nesta mesma comunidade (Fulni-ô) no mesmo período, gerando hipótese da possível influência das arboviroses como fator relacionado ao desfecho cardiovascular, porém, até então pouco explorados.

As arboviroses são doenças febris agudas transmitidas por artrópodes hematófagos, conhecidas há décadas, com surtos isolados registrados antes de 1960 (GOULD et al., 2017; GIRARD et al., 2020). Elas representam enfermidades emergentes e reemergentes de impacto global, afetando diversas culturas e níveis socioeconômicos, prevalecendo em territórios tropicais e, mais recentemente, em regiões de clima temperado (MOIZÉIS et al., 2018). No âmbito da saúde pública, destacam-se a Febre da Dengue, Febre Amarela, Febre da Chikungunya e Febre da Zika. Embora historicamente negligenciadas, essas doenças agora estão presentes em limar endêmico e epidêmico, atingindo desde pequenas cidades até grandes metrópoles, em ambos os hemisférios, em ciclos urbanos e silvestres (GIRARD et al., 2020)

As arboviroses representam um desafio crescente para a saúde pública, especialmente em populações vulnerabilizadas, como as comunidades indígenas. Apesar da alta incidência e do potencial impacto dessas infecções nas doenças cardiovasculares, ainda há um conhecimento limitado sobre a interação entre esses fatores em contextos culturais específicos.

As manifestações cardíacas associadas às arboviroses não são consideradas raras, contudo, a literatura apresenta divergências quanto à sua descrição epidemiológica e à real incidência dessas manifestações, assim como em relação aos principais fatores de risco envolvidos. Além disso, há uma lacuna de conhecimento sobre a possibilidade de prever a gravidade dessas manifestações por meio de escores de risco que incluam biomarcadores de lesão cardíaca e inflamatória (ACOSTA-REYS et al., 2023). Na dengue, por exemplo, estudos relatam taxas de incidência de complicações cardíacas variando entre 2% e mais de 70%, sendo a miocardite a principal manifestação, ainda que subclínica (GUPTA et al., 2022; SANDEEP, et al., 2023).

No que diz respeito especificamente às populações indígenas, os estudos em arboviroses são ainda escassos e restritos a algumas etnias. A exemplo disso tem-se o estudo realizado na

etnia Tremembé (aldeia Tapera) no estado do Ceará, que mostrou soroprevalência de dengue (Anti IgG) de 22,1% (SACRAMENTO, 2017). Semelhantemente, estudo realizado na etnia Pataxó (sul da Bahia), mostrou evidências de infecção aguda de (Anti IgM dengue) de 9,53% e prévia de 80,6% entre 2022-2024 (SANTOS; SILVA, 2023). Na comunidade indígena Fulni-ô na mesorregião do agreste de Pernambuco, estudo recente mostrou uma alta soroprevalência de chikungunya (Anti IgG mais de78%), denotando a vulnerabilidade desta população a essas doenças e ao inseto vetor (NICACIO et al. 2021).

No que tange as complicações associadas às arboviroses, ao longo dos anos, marcadores inflamatórios têm sido identificados como importantes biomarcadores de risco de disfunção miocárdica e lesão endotelial, identificando acometimentos cardíacos, por vezes, graves (HALLER, et al., 2021). E, no contexto epidemiológico vigente, as arboviroses despontam como doenças negligenciadas, inflamatórias com importante repercussões sistêmicas e por vezes, graves desfechos (BASTOS, 2019).

A dengue representa a mais importante arbovirose urbana no mundo, acometendo 400 milhões de pessoas /ano e aproximadamente 22 mil mortes anuais (CDC, 2024). No ano de 2024, o Brasil notificou mais de 6,6 milhões de casos prováveis de dengue, mais que o dobro dos números de 2023, com uma taxa de incidência de 3.110,4 por 100.000 habitantes (BRASIL, 2024a). Em relação a Febre Chikungunya, foram identificados casos, autóctones ou não, em mais de 100 países nas Américas, África, Ásia, Europa e Oceano Pacífico (CDC, 2014). O Brasil relatou mais de 265.882 casos prováveis em 2024, com um coeficiente de incidência de 125,1/100.000 habitantes (BRASIL, 2024b). Já, no que concerne à Febre da Zika, por suas repercussões graves em neonatos, em janeiro de 2016 a Organização Mundial de Saúde declarou esta arbovirose como “emergência de saúde pública de importância internacional” (WHO, 2022).

Diversos estudos evidenciam o papel inflamatório desencadeado pelas arboviroses em seres humanos, incluindo o acometimento cardíaco. Entre as citocinas e quimiocinas envolvidas na resposta pró-inflamatória, destacam-se a IL-6, a Proteína-1 Quimioatraente de Monócitos (MCP-1), a IL-12 e o Interferon gama (TENG et al., 2011). Ademais, estudos de meta-análise também têm identificado a presença de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10, nesse contexto (TENG et al., 2011). Entretanto, ainda não está completamente elucidado o papel das citocinas na lesão miocárdica associada às arboviroses, bem como se a lesão miocárdica causada diretamente pelo vírus é clinicamente significativa. Permanecem, portanto,

desconhecidas as possíveis diferenças no comportamento dessas citocinas em populações distintas (BEGUM et al., 2019).

Cabrera-Rego et al. (2021) observaram que pacientes com dengue e sinais de alarme apresentavam um risco três vezes maior de desenvolver miocardite subclínica, sugerindo o impacto significativo da inflamação nesse contexto. Embora existam evidências de que as arboviroses podem agravar condições cardiovasculares preexistentes e provocar repercussões cardíacas primárias em suas formas mais graves, a relação entre essas infecções e doenças cardiovasculares subclínicas ainda é pouco compreendida.

No contexto das comunidades indígenas, a lacuna de informações sobre manifestações cardíacas associadas às arboviroses é ainda mais acentuada. Portanto, dado que essas doenças representam sérios problemas de saúde pública, especialmente entre populações vulnerabilizadas, torna-se essencial e urgente aprofundar a compreensão da dinâmica epidemiológica e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Esse conhecimento é fundamental para subsidiar o poder público na formulação de estratégias eficazes de prevenção e promoção da saúde, que respeitem as especificidades históricas, culturais e antropológicas dessas comunidades (MENDES et al., 2018).

Os estudos de ecologia humana desempenham um papel fundamental na elucidação do processo saúde-doença em comunidades de acesso restrito (CARDOSO, 2014). Contudo, a literatura científica ainda apresenta uma notável lacuna de informações, especialmente no que concerne à saúde cardiovascular dos povos indígenas no nordeste brasileiro. Esta pesquisa, alicerçada nos princípios da Ecologia Humana em sua perspectiva mais abrangente, propõe-se a contribuir para a mitigação desta dívida histórica que a sociedade mantém com os povos indígenas (COIMBRA JR.; SANTOS, 2000).

Neste contexto, evidencia-se a necessidade premente de que a comunidade acadêmica transcenda a mera "retórica discursiva" e se engaje na produção de conhecimento científico pragmático e aplicável. Este conhecimento deve visar à implementação de intervenções concretas que possibilitem a restauração de uma qualidade de vida plena para essas populações (SMITH, 2012).

Esta tese, portanto, é estruturada de forma que cada capítulo contribua para investigar a relação entre arboviroses e doenças cardíacas subclínicas, explorando secundariamente, fatores clínicos, demográficos e tecnológicos que influenciam o cuidado à saúde. Essa integração

permite não apenas compreender o impacto das arboviroses na saúde cardiovascular, mas também propor estratégias de prevenção e intervenção culturalmente sensíveis.

A abordagem proposta busca, portanto, integrar rigor metodológico e relevância social, conjugando a expertise acadêmica com as necessidades reais das comunidades indígenas. Desta forma, almeja-se não apenas preencher lacunas no conhecimento científico, mas também fornecer subsídios para políticas públicas mais eficazes, promovendo uma ciência que seja simultaneamente rigorosa em seus métodos e responsiva às necessidades das populações vulneráveis, promovendo mudanças positivas na saúde e no bem-estar das comunidades indígenas (MENDES et al., 2018).

3.1 OBJETVOS

3.1.1 Objetivo Geral

Investigar a prevalência de doença cardíaca subclínica e o perfil de biomarcadores cardíacos, e suas possíveis associações com exposição a arboviroses (dengue, chikungunya e Zika) e fatores clínicos, demográficos e antropométricos, em uma comunidade indígena no Nordeste brasileiro.

3.1.2 Objetivos Específicos

- Revisar sistematicamente a literatura, usando preceitos metodológicos rígidos, a respeito das complicações cardíacas associadas às arboviroses (dengue, chikungunya e Zika).
- Identificar o perfil sorológico para arbovirose (dengue, chikungunya e Zika) na comunidade indígena Fulni-ô.
- Investigar o perfil dos biomarcadores cardíacos na população indígena Fulni-ô, e suas associações com as arboviroses (dengue, chikungunya e Zika).
- Analisar a disfunção miocárdica subclínica, através do Strain Longitudinal Global (GLS), na população indígena Fulni-ô exposta à dengue, chikungunya e Zika.
- Avaliar a percepção dos estudantes e agentes comunitários de saúde no uso da tecnologia digital na assistência e pesquisa em uma comunidade indígena no Nordeste brasileiro.

4.0 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR NAS POPULAÇÕES

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais doenças crônicas não transmissíveis de impacto global, sendo a principal causa de mortalidade no mundo, com mais de 17 milhões de óbitos anuais, predominantemente em indivíduos acima de 70 anos. Esse cenário é ainda mais preocupante em populações de baixa renda e comunidades vulneráveis, que concentram mais de três quartos dessas mortes (WHO, 2024; MALTA, 2019).

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* (GBD 2019, 2021), a carga global de DCV aumentou de 271 milhões de casos em 1990 para 523 milhões em 2019, atingindo 612 milhões em 2021. Esse crescimento foi acompanhado por um aumento da mortalidade, que superou 18 milhões em 2019, representando mais de 26% dos óbitos globais no último ano analisado (WU et al., 2023; ROTH et al., 2019).

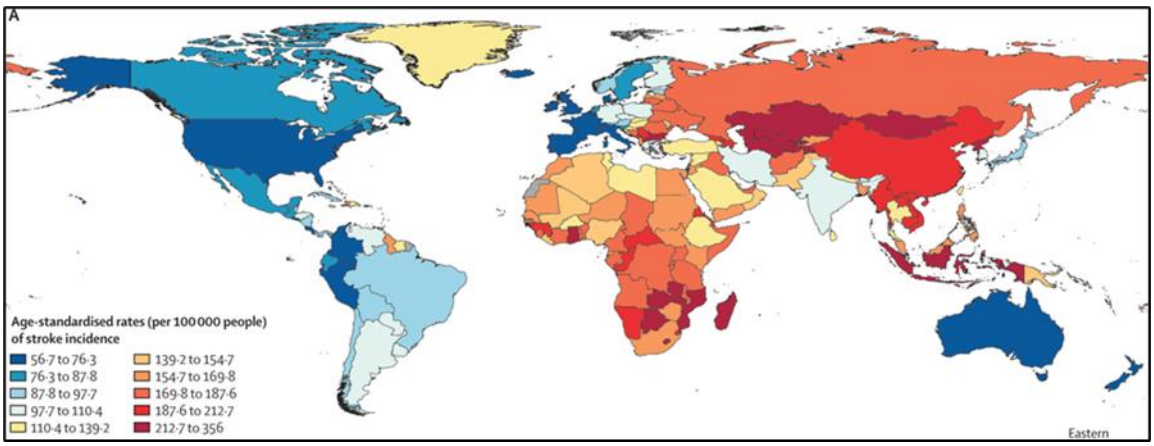
Além do aumento absoluto de casos e óbitos, observou-se uma elevação na taxa de incidência ao longo das últimas décadas. A taxa padronizada por idade de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) ultrapassou 108 casos por 100.000 indivíduos, sendo que mais de 75% das DCV ocorrem em países de baixa renda (GBD, 2019). Entre as principais condições cardiovasculares, destacam-se o acidente vascular cerebral (AVC) e o IAM, que representam uma parcela significativa da carga global da doença.

Além da população masculina idosa ser a mais afetada (LI et al., 2021), estudo observacional baseado no GBD 2019, identificou uma maior taxa de DCV e de fatores de risco metabólicos nos países de menor renda. Na América do Sul, por exemplo, a taxa média de incapacidade por DCV foi de 2.216,5 casos/100.000 habitantes em 2019, comparada a 1.801,1 casos/100.000 em países de alto índice sócio-demográfico, no mesmo período. Semelhantemente, a taxas de morte cardiovascular em países da América do Sul foi de 117,5 mortes/100.000 habitantes em 2019, comparada a 108,4/100.000 em países da América do Norte, denotando uma complexa relação da distribuição de riquezas com o desfecho cardiovascular, em parte atrelado às ações governamentais de promoção e educação em saúde e ao amplo acesso aos serviços de assistência (WU et al., 2023).

Mais recentemente, dados do GBD 2021 ratificaram o aumento progressivo de AVC principalmente em populações de baixa e média renda, sendo responsável por 87,2% dos casos

fatais, ou seja, a terceira maior causa de morte em 2021, perdendo apenas para Infarto Agudo do Miocárdio e Covid-19 (Figura 1). Dentre os fatores de risco associados, têm-se o aumento de consumo de alimentos ricos em ácidos graxos saturados, gordura trans e carboidratos refinados, aliado ao aumento da obesidade, hipertensão arterial sistêmica e sedentarismo (IZAR et al., 2021; FEIGIN et al., 2022).

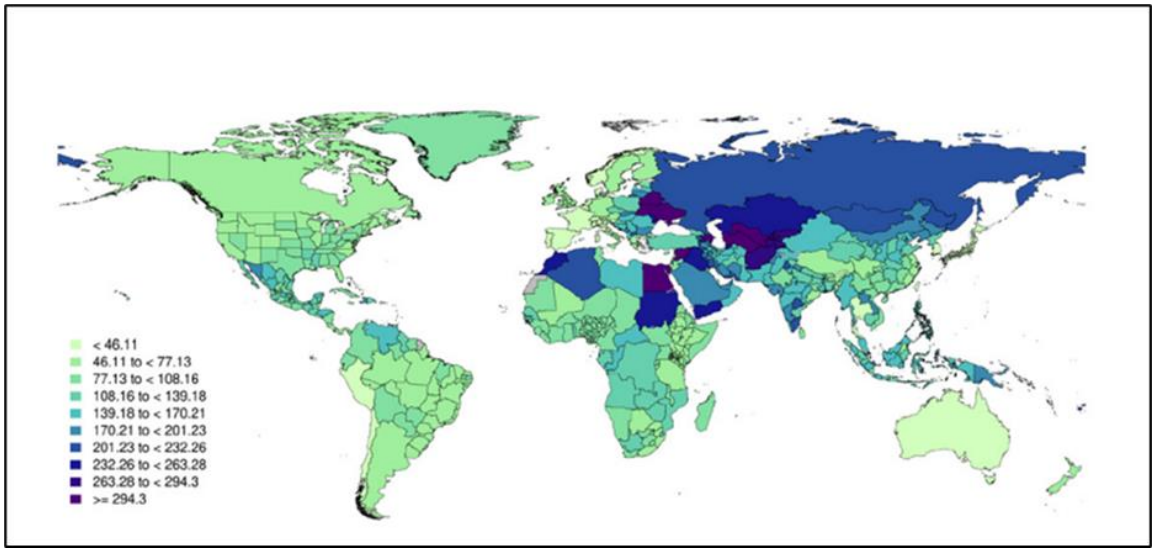
Figura 1. Incidência de AVC (para cada 100.00 habitantes), ajustada para idade, segundo a GBD, 2021



Fonte: Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD, 2021)

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, o IAM continua sendo a principal causa de morte e incapacidade, de acordo com os dados do Global Burden of Disease de 1990 a 2022 (Figura 2). Na América Latina, a mortalidade ajustada por idade para DCV foi de 201,8 por 100.000 habitantes. Além disso, após o IAM e o acidente vascular cerebral (AVC), a cardiopatia hipertensiva destacou-se como uma das principais causas de incapacidade em países tropicais da América Latina, com uma prevalência de 245,4 por 100.000 habitantes em 2022 (MENSAH et al., 2023).

Figura 2. Mapa global com taxa de mortalidade por IAM, ajustado para idade (para cada 100.000 habitantes), 2022



Fonte: Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD, 2022)

Ademais, as transformações populacionais, em meio ao mundo globalizado e às mudanças de estilos de vida, têm agravado as DCV no que concerne aos fatores de risco modificáveis, como índice de massa corporal (sobrepeso e obesidade), pressão arterial sistólica, colesterol não-HDL, tabagismo e diabetes. Neste contexto, apesar do sexo masculino ainda ser mais afetado pelas DCV, a fração atribuível populacional global combinada para a incidência de doenças e morte por causas cardiovasculares na última década, é maior em mulheres do que em homens, segundo dados Global Cardiovascular Risk Consortium, denotando o impacto destes fatores de risco no sexo feminino (GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK CONSORTIUM et al., 2023

4.1.1 Insuficiência Cardíaca e Miocardite

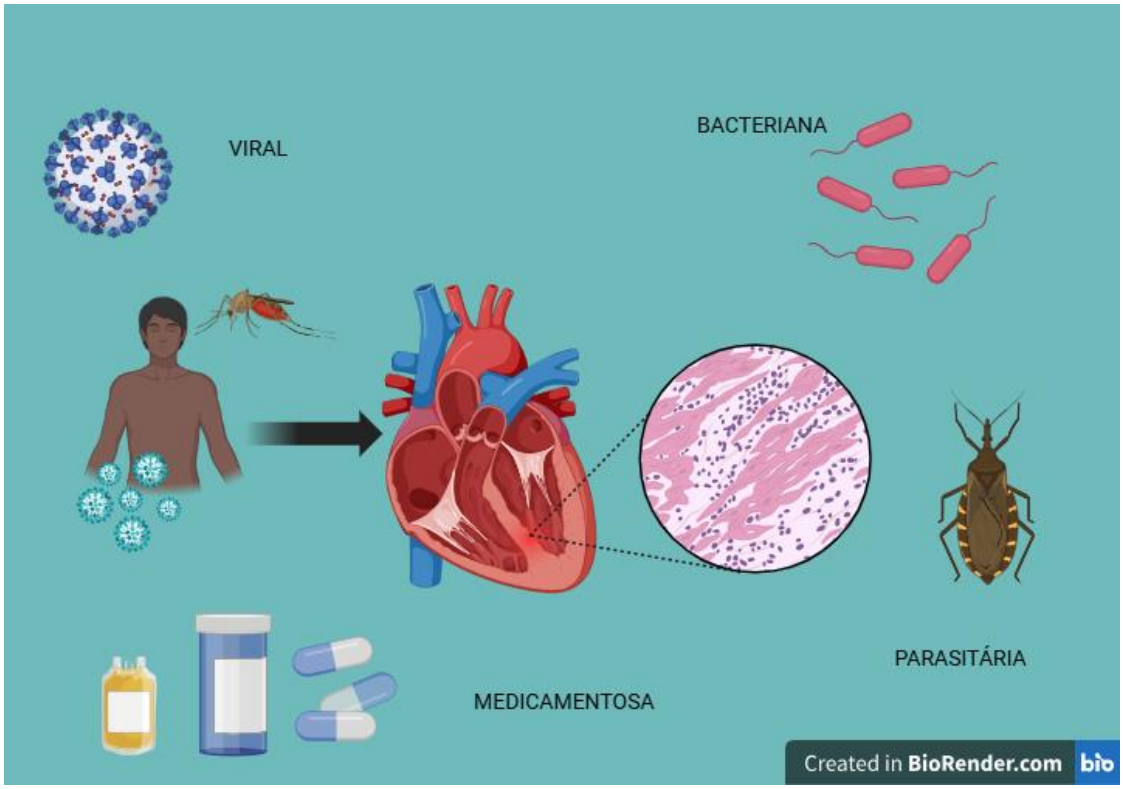
As doenças cardiovasculares são um importante fator de risco para o desenvolvimento de alterações progressivas no miocárdio, que podem culminar em diferentes graus de insuficiência cardíaca (IC). Esta síndrome complexa é causada por disfunções estruturais e/ou funcionais que comprometem a capacidade de ejeção e o enchimento dos ventrículos, especialmente do ventrículo esquerdo. Segundo Heidenreich et al. (2022), essas alterações resultam em uma redução significativa na eficácia do bombeamento cardíaco. De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (ACC/AHA/HFSA, 2022), a IC é classificada em quatro estágios: A, B, C

e D. Os estágios A e B representam as formas subclínicas da doença, caracterizadas por alterações metabólicas, funcionais ou estruturais, mas sem sintomas clínicos significativos. Já os estágios C e D correspondem à insuficiência cardíaca sintomática (estágio C) ou gravemente sintomática (estágio D), associada a importantes alterações estruturais, como a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A gravidade dos sinais e sintomas nesses estágios é avaliada pela classificação da New York Heart Association (NYHA), que se baseia na limitação funcional do paciente (HEIDENREICH et al., 2022).

A IC é um grave problema de saúde pública de magnitude global, com impacto não apenas para qualidade de vida das populações, mas para economia dos países. Dados da população americana, dos Estados Unidos da América (EUA), demonstraram que o total de mortes causadas por IC aumentou de 275.000 em 2009 para 310.000 em 2014 e o número de hospitalizações por IC chegou a 1,2 milhão em 2017 (GREELAND et al., 2010). No Brasil, um estudo de base populacional em uma área totalmente urbanizada, identificou que 36,6% dos indivíduos maior ou igual a 45 anos apresentavam evidências de IC estágio A e 42,7% estágio B, ou seja, subclínica. Esse dado, é de fato preocupante, uma vez que mais da metade da população estudada apresentava evidências de doenças cardíaca “silenciosa”, reforçando a necessidade de identificar os fatores de risco, inclusive nas populações mais vulnerabilizadas e fazer busca ativa para diagnóstico precoce (JORGE et al., 2016).

Ademais, outra condição cardíaca crescente no mundo moderno e globalizado, de natureza transitória ou permanente e que leva a diferentes graus de insuficiência cardíaca é a miocardite, uma injúria inflamatória aguda do miocárdio, com incidência global de 4 a 14 casos/100.000/ano, gerando uma letalidade de 1 a 7% (AMMIRATI; MOSLEHI, 2023). As causas mais frequentes são as doenças autoimunes, drogas e infecções virais como influenza, adenovírus e coronavírus, no entanto, as arboviroses despontam, nas últimas décadas como uma crescente etiologia, como pode ser observado na figura 3 (KANGUSSU et al., 2021; AMMIRATI; MOSLEHI, 2023).

Figura 03. Mecanismos etiopatogênicos da miocardite



Fonte: BIORENDER. *Ilustração sobre etiopatogenias da miocardite*. BioRender, 2025. Disponível em: https://biorender.com. Acesso em: 27 fev. 2025.

A miocardite é uma condição grave que frequentemente acomete pacientes jovens, mesmo na ausência de doenças cardíacas prévias ou fatores de risco conhecidos. O diagnóstico pode ser realizado por meio de biomarcadores cardíacos como a troponina, associados a exames invasivos, como a biópsia endomiocárdica, ou auxiliado por métodos não invasivos, como a ressonância magnética cardíaca, que oferece uma avaliação detalhada do tecido miocárdico, detectando sinais de inflamação aguda, fibrose e isquemia, sendo atualmente um procedimento não invasivo padrão ouro para a Sociedade Européia de Cardiologia (FOGEL et al., 2022). Estudos indicam que a prevalência/incidência da miocardite varia amplamente, refletindo a incerteza em torno de sua verdadeira frequência e possível subdiagnóstico da doença. Portanto, a miocardite é uma condição de impacto crescente em saúde pública, especialmente entre adultos jovens, sendo uma das causas mais comuns de morte cardíaca súbita nessa faixa etária, especialmente associados a condições agudas como infecções virais, miopatias inflamatória idiopáticas e outras doenças autoimunes (SEN et al., 2024; GOLPOUR, et al., 2021).

Sob a ótica da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a IC é classificada em Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada (ICFEp) e Insuficiência Cardíaca de

Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr) que corresponde a FEVE maior ou igual a 50% ou menor ou igual a 40%, respectivamente. Aqueles com FEVE 41-49% são considerados levemente reduzidos (HEIDENREICH et al., 2022). Os indivíduos com ICFEp podem ser assintomáticos, caracterizando uma doença subclínica.

O diagnóstico da ICFEp por sua vez, é complexo e em envolve associação de uma série de fatores de risco, alterações dinâmicas e estruturais cardíacas e condições clínicas. Uma ferramenta de risco proposta foi H2F-PEF que inclui as seguintes condições clínicas: hipertensão arterial sistêmica com necessidade de uso de dois ou mais medicamentos, obesidade, fibrilação atrial, idade maior que 60 anos, razão E/e' no ecocardiograma maior que 9, pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 35mmHg (Quadro 2). Uma pontuação ponderada com base nessas seis variáveis foi usada para criar um escore que vai de 0 a 9. Aqueles com 6 pontos ou mais, apresentam alta probabilidade de ICFEp (REDDY, et al. 2018).

Quadro 02. Escore prognóstico H2F-PEF de estimativa de ICFEp (máximo de 09 pontos).

	Variável Clínica	**Característica**	**Pontos**
H2	Obesidade (*heavy*)	IMC>30Kg/m^2	2
	Hipertensão	2 ou mais anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação Atrial	Paroxística ou persistente	3
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP>35mmHg (Ecocardiograma)	1
E	Idade avançada (*Elderly*)	Idade>60 anos	1
F	Pressões de enchimento (*Filling pressures*)	E/e'>9	1

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; PSAP: Pressão da Artéria Pulmonar

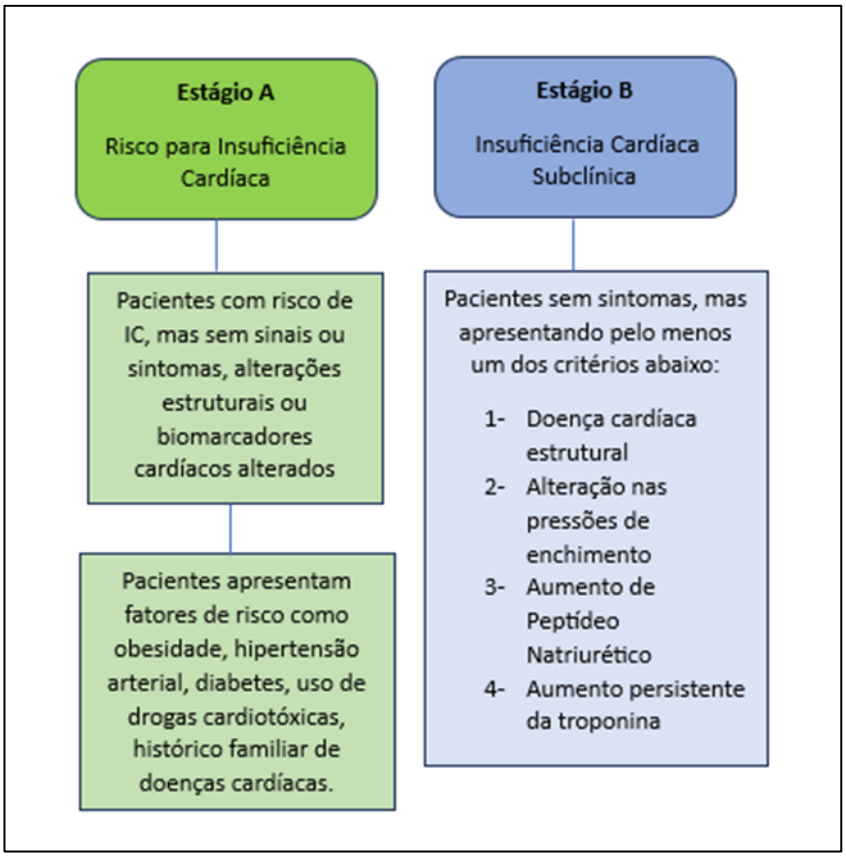
Fonte: FERNANDES-SILVA et al., 2020

4.1.2 Doença Cardíaca Subclínica

As doenças cardíacas subclínicas, correspondentes aos estágios A e B da classificação de insuficiência cardíaca da ACC/AHA/HFSA, 2022, ou seja, são condições que apresentam disfunções cardiovasculares estruturais e/ou funcionais e metabólicas, mas ainda sem manifestações clínicas. Elas representam um desafio significativo para as estratégias de saúde pública, uma vez que estão associados a desfechos graves e até morte, mas são silenciosas, o que torna imperativo buscar ferramentas válidas de diagnóstico precoce e predição de risco que aliem alta acurácia, precisão, reprodutibilidade e factibilidade para as políticas públicas (JORGE et al., 2016). O uso de ferramentas que permitam não apenas o diagnóstico precoce, mas identificar populações de maior risco, são essenciais para prevenir a progressão clínica e redução da necessidade de assistência médico-hospitalar de alta complexidade, bem como redução de danos irreversíveis (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2024).

Os indivíduos com doença cardíaca subclínica estágio A, podem apresentar condições de risco, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, uso de drogas cardiotóxicas consumo de álcool, mas sem evidências de lesões estruturais ou dano celular identificados por aumento de biomarcadores cardíacos. Já aqueles com estagio B, apresentam alterações estruturais precoces e/ou das pressões de enchimento das câmaras cardíacas e evidências de injúria miocárdica, identificados principalmente pelo Peptídeo Natriurético tipo B (BNP), como pode ser visualizado na figura 4 (HEIDENREICH et al., 2022).

Figura 4. Classificação da Doença Cardíaca Subclínica, ACC/AHA/HFSA, 2022



Legenda: ACC/AHA/HFSA: American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em estudos longitudinais de insuficiência cardíaca subclínica, particularmente no contexto de anormalidades cardíacas sem sintomas, os biomarcadores cardíacos e medições da deformação do miocárdio como o *two-dimensional speckle-tracking echocardiography*, desempenham um papel crucial (PATEL et al., 2020).

a) Biomarcadores cardíacos

Os biomarcadores cardíacos são moléculas (proteínas, peptídeos, ácidos graxos, enzimas) detectáveis no soro, capazes de prever ou diagnosticar precocemente doenças cardiovasculares e condições associadas, constituindo ferramentas essenciais para estratégias de saúde pública, quando associados a outras ferramentas diagnósticas. Um estudo de base populacional realizado recentemente em brasileiros residentes em uma região completamente urbanizada demonstrou

uma alta razão de probabilidade na identificação de indivíduos com insuficiência cardíaca, mesmo em estágio subclínico, usando dados ecocardiográficos e peptídeo natriurético tipo B (BNP) (JORGE et al., 2016). Diversos biomarcadores estão disponíveis e outros em fase de estudo clínico e pré-clínico, apresentando diferentes níveis de especificidade e sensibilidade (CONNELLY et al., 2017). Entre os mais destacados estão as troponinas citoplasmáticas I e T, codificadas pelo gene TNNI3, altamente específicas para o tecido miocárdico. Elas são parte de um complexo proteico que compõe os sarcômeros do músculo cardíaco e estão envolvidos no processo de contração e relaxamento (RAGUSA et al., 2023). As troponinas cardíaca I e T são mais comumente observadas nas lesões cardíacas isquêmicas, mas podem se apresentar aumentados em outras situações como miocardites, mio-pericardite, insuficiência cardíaca e condições não cardíacas como a insuficiência renal (KATRUKHA; KATRUKHA, 2021).

Outro importante biomarcador é o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu fragmento N-terminal (NT-proBNP), que são particularmente eficazes na detecção precoce de disfunções cardíacas, podendo em alguns casos prever a mortalidade. Esses peptídeos são capazes de detectar precocemente disfunções cardíacas funcionais ou estruturais subclínicas com disfunção diastólica, hipertrofia ventricular em pacientes hipertensos por exemplo. Portanto, seu uso é recomendado pelas diretrizes da ACC/AHA/HFSA, 2022, para diagnóstico de doença cardíaca subclínica (HEIDENREICH et al., 2022).

A Creatinofosfoquinase Fração MB (CK-MB) é uma isoenzima encontrada predominantemente no cardiomiócitos, menos específico e sensível que as troponinas, mas que também podem predizer lesões cardíacas isquêmicas, especialmente extensas ou complicações. Em geral, aumentam em 4 a 6h da injúria cardíaca e atingem pico em 18 a 24h (AMSTERDAN et al., 2014).

Além disso, biomarcadores emergentes, como a supressão solúvel da tumorogenicidade 2 (sST2), o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15), a cardiotrofina-1 (CT-1) e a proteína ligadora de ácidos graxos 3 (FABP3), têm se tornado cada vez mais relevantes devido à sua associação com a remodelação cardíaca, processos inflamatórios e fibrose (Quadro 3) (HALLER et al., 2021).

Quadro 3. Descrição dos biomarcadores cardíacos e aplicação clínica

Biomarcador	Função	Especificidade/Sensibilidade	Uso Clínico

Troponinas I e T	Proteínas específicas do tecido miocárdico; envolvidas na contração muscular cardíaca.	Altamente específicas para lesões cardíacas, especialmente isquêmicas.	Detecção de infarto do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca.
BNP e NT-proBNP	Peptídeos relacionados à regulação da pressão arterial e balanço de fluidos.	Alta sensibilidade na detecção precoce de disfunções cardíacas.	Diagnóstico de insuficiência cardíaca subclínica e sintomática.
CK-MB	Isoenzima presente nos cardiomiócitos, associada ao dano cardíaco.	Menos específico e sensível que troponinas.	Detecção de lesões cardíacas isquêmicas extensas.
sST2	Biomarcador de estresse cardíaco e inflamação.	Associado a processos inflamatórios e fibrose.	Previsão de remodelamento cardíaco e prognóstico de IC.
GDF-15	Fator de crescimento associado à inflamação e remodelação cardíaca.	Marcador emergente com alta sensibilidade para fibrose e inflamação.	Previsão de prognóstico em insuficiência cardíaca.
CT-1	Proteína envolvida no crescimento e sobrevivência de células cardíacas.	Associado a hipertrofia e insuficiência cardíaca.	Avaliação de remodelamento cardíaco e insuficiência cardíaca.
FABP3	Ligadora de ácidos graxos no coração, relacionada à lesão cardíaca.	Alta sensibilidade para lesão e remodelamento cardíaco.	Avaliação de remodelação cardíaca, inflamação e fibrose.

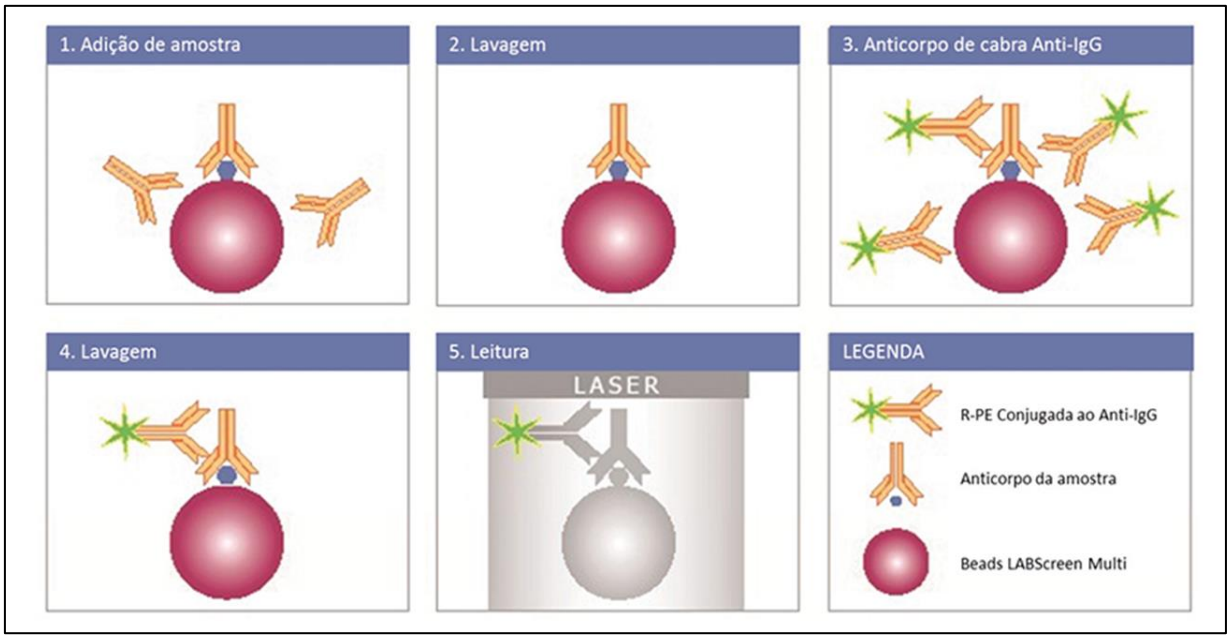
Legenda: BNP e NT-proBNP- Peptídeo Natriurético tipo B e fração N terminal; CK-MB- Creatinofosfoquinase Fração MB; sSt2- supressão solúvel da tumorogenicidade 2; GDF-15- Fator de diferenciação de crescimento 15; CT-1- Cardiotrofina 1; FABP3- Proteína ligadora de ácidos graxos 3; IC- Insuficiência Cardíaca

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Dentre as várias metodologias usadas para identificação de citocinas e biomarcadores destaca-se o Luminex que consiste uma tecnologia de multiplexação baseada em esferas, que permite a detecção simultânea de vários analitos em uma única amostra. Ele combina elementos de ensaio imunoenzimático (ELISA) e citometria de fluxo, utilizando microesferas (*beads*) codificadas por cores que podem ser revestidas com reagentes específicos para capturar e detectar vários analitos, como citocinas e quimiocinas, de amostras biológicas (ZHANG; LI; DI, 2020). Cada microesfera é revestida com anticorpos específicos para um biomarcador, possibilitando a detecção e quantificação de até 100 biomarcadores em um único ensaio, semelhante a um multiplex ELISA. A tecnologia combina a captura de antígenos por microesferas com a detecção fluorescente, gerando dados quantitativos por meio de um citômetro de fluxo especial.

Essa abordagem é amplamente utilizada em pesquisas biomédicas, pois permite a análise de biomarcadores cardíacos de forma eficiente, utilizando menos volume de amostra e economizando tempo em comparação com ensaios individuais, como o ELISA (Figura 05). Alguns desse biomarcadores já são amplamente utilizados na prática clinica para auxiliar no diagnóstico e estratificação de risco, como é o caso do NT-proBNP, CKMB, Troponina I. Outros, ainda estão no âmbito da pesquisa translacional (HALLER et al., 2021).

Figura 05. Representação geral de funcionamento da tecnologia Luminex



Fonte: Disponível em: BIOMETRIX. LabScreen Multi. Disponível em: https://www.biometrix.com.br/produto/labscreen-multi/. Acesso em: 7 dez. 2024.

Embora a configuração inicial seja mais complexa e dispendiosa, a multiplexação e a flexibilidade tornam essa tecnologia uma ferramenta poderosa para estudos de larga escala, especialmente quando se tem restrição de volume de amostras, como é caso de estudos com populações de acesso restrito (LUMINEX CORPORATION, 2024).

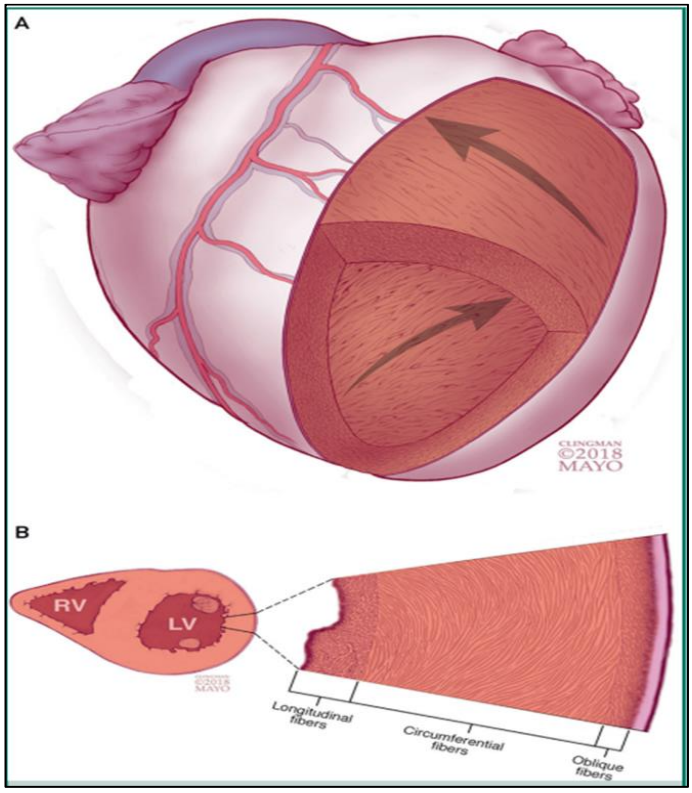
b) Strain Longitudinal Global por *two-dimensional speckle-tracking echocardiography*

Outra estratégia frequentemente usada para identificação de doença cardíaca subclínica, associado aos biomarcadores é o *two-dimensional speckle-tracking echocardiography*. Essa técnica mede a *myocardial strain*, ou seja, a deformação do miocárdio durante o ciclo cardíaco, oferecendo uma avaliação mais sensível da função miocárdica global e regional. É baseada no ‘rastreamento dos pontos’ (*speckle-tracking*) gerados pela interação das ondas de ultrassom com o miocárdio. O rastreamento semiautomatizado de agrupamentos de speckles, em comparação com o strain por Doppler tecidual, apresenta claras vantagens, como uma avaliação de strain mais fácil e rápida (LUIS; CHAN; PELLIKKA, 2019).

O miocárdio é um tecido complexo cujas miofibrilas se dispões e se movimentam em diferentes sentidos de forma sincronizada gerando o movimento de contração (sístole) e relaxamento (diástole) das câmaras cardíacas. A maior parte destas miofibrilas é orientada em

direção circunferencial ou transversal e se localizam no meio da parede do miocárdio, outra parte se orienta de forma oblíqua, no epicárdio e uma pequena parte, de forma longitudinal, no endocárdio (Figura 06). As manifestações iniciais, funcionais do miocárdio, consistem na inflamação e remodelamento que, associados a um desbalanço de fatores protetores e fatores de risco, geram mecanismo de hipertrofia e/ou dilatação e comprometimento da bomba cardíaca e manifestações clínicas.

Figura 06. Disposição das miofibrilas do Ventrículo Esquerdo



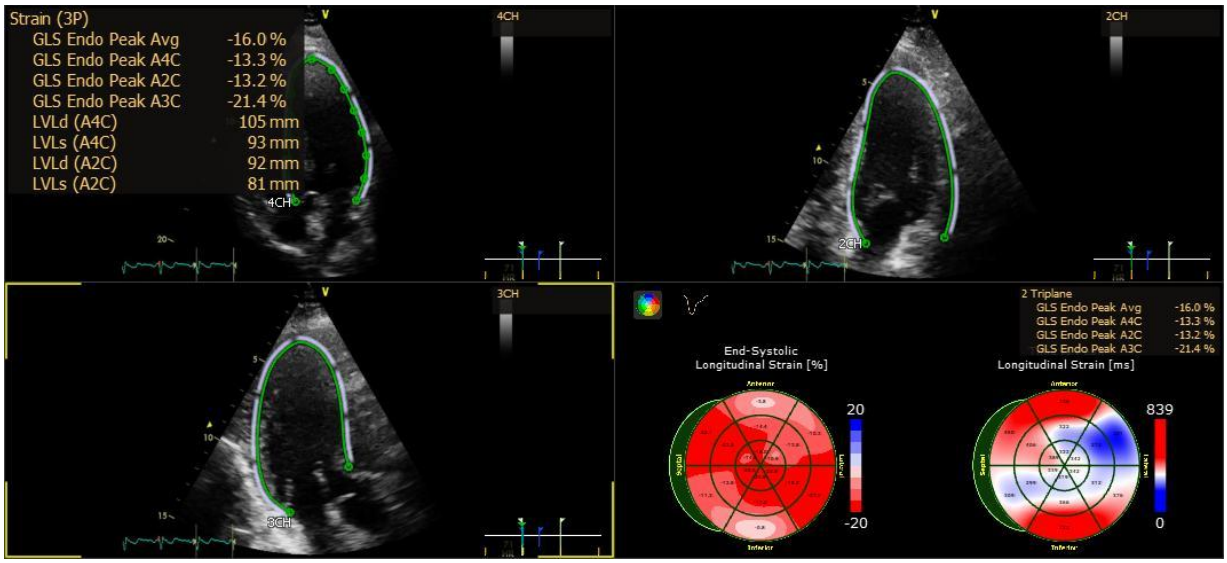
A- Vista longitudinal; B- vista transversal

Fonte: LUIS; CHAN; PELLIKKA (2019).

O *speckle-tracking echocardiography* mensura a deformação (*strain*) em múltiplas direções (longitudinal, circunferencial e radial) com alta acurácia e reprodutibilidade. A técnica exige aquisição de imagens paraesternais e apicais, usando imagens padrão 4 câmaras, 2 câmaras e eixo longo (3 câmaras). Atualmente, o strain circunferencial e radial, na prática clínica, tem pouco utilidade e confiabilidade (SINGH et al., 2022). O strain longitudinal global (GLS) avalia a deformidade das fibras longitudinais, ou seja, subendocárdicas, sendo mais vulneráveis às doenças do miocárdio e capaz de prever cardiopatias subclínicas, inclusive com

predição de mortalidade (Figura 07) (ARMSTRONG, 2015; LUIS; CHAN; PELLIKKA, 2019; VOIGT et al., 2015).

Figura 07. Aquisição de imagens do Strain Longitudinal Global por *speckle-tracking echocardiography*



Legenda: GLS- Strain Longitudinal Global; LVLd- diâmetro do Ventrículo Esquerdo em diástole; LVLs- diâmetro do Ventrículo Esquerdo em sístole; 4CH- 04 câmaras; 2CH- 02 câmaras; 3CH- 03 câmaras; A2C- visão 2 câmaras apical; A4C- visão 4 câmaras apical

Fonte: Acervo do autor (2024).

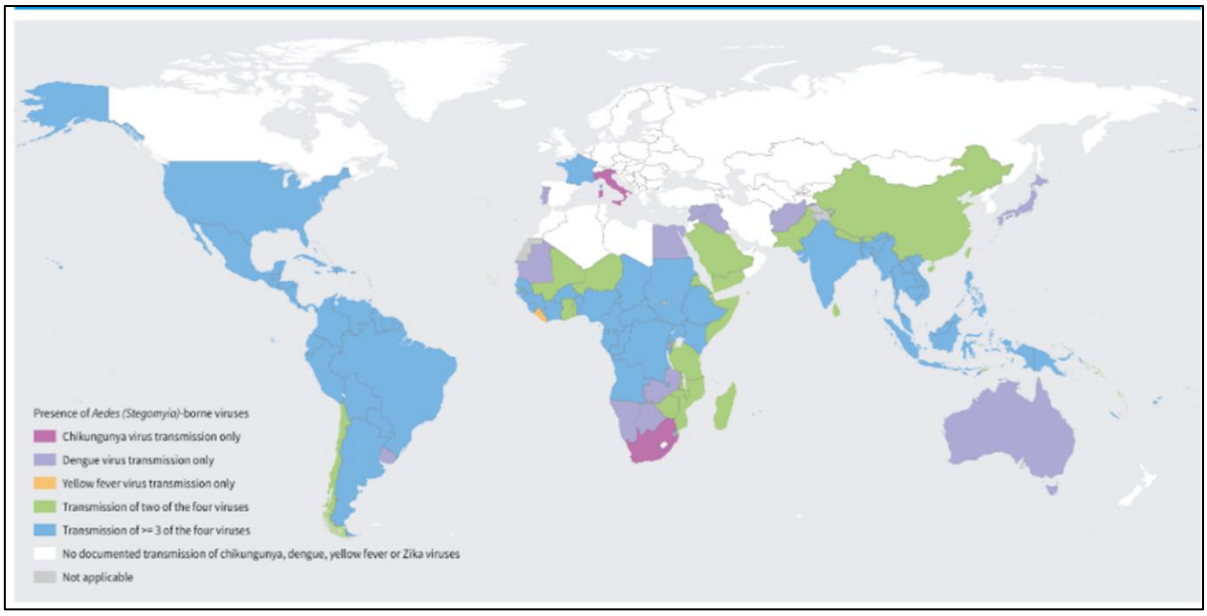
4.2 ARBOVIROSES: IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

As arboviroses são doenças febris agudas, provocadas por vírus, transmitidas por artrópodes hematófagos, que assolam diversas populações há décadas, sendo as primeiras descrições de surtos isolados, antes de 1960 (GOULD et al., 2017; GIRARD et al., 2020). Consistem em doenças emergentes e reemergentes de grande repercussão global, com acometimento de populações nas mais diversas culturas e diferentes níveis socioeconômicos, instalando-se em diversos territórios, sendo os países tropicais, e mais recentemente, também os de clima temperado, os mais acometidos (MOIZÉIS et al., 2018) No que diz respeito à saúde pública, dentre as diversas arboviroses descritas, destacam-se na atualidade, Febre da Dengue, Febre Amarela, a Febre da Chikungunya, e a Febre da Zika. Doenças que, por muito tempo foram negligenciadas e consideradas de baixo risco, hoje atingem de forma endêmica e

epidêmica, de pequenas cidades a grandes metrópoles em ambos os hemisférios, em ciclos urbanos e silvestres (GIRARD et al., 2020).

Embora os vírus da Dengue, Chikungunya, Zika e Febre Amarela (endêmico na América Central, América do Sul e África) sejam os de maior importância global, é importante registrar outros arbovírus, que, em diferentes escalas, têm (re)emergido em várias regiões (Figura 08).

Figura 08. Situação epidemiológica global da Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e Zika



Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Arbovirus Initiative. Disponível em: https://www.who.int/initiatives/global-arbovirus-initiative. Acesso em: 7 dez. 2024.

4.2.1 Arboviroses emergentes

O vírus Oropouche (OROV, Orthobunyavirus) e o vírus Mayaro (MAYV, Alphavirus) causaram surtos no Amazonas, região do Pantanal e áreas do Planalto Central, com doença febril aguda e repercussão neurológica (FIGUEIREDO, 2019). Segundo dados do Comitê de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (2025), o Brasil registrou 13.781 casos confirmados de Febre do Oropouche, com 4 óbitos confirmados em 2024, o que representa mais de 1500% de aumento de número de casos comparada ao ano de 2023. Essa doença é predominante em áreas de clima tropical, especialmente na região Amazônica no Brasil, Peru e em outros países da América Central e do Sul, transmitido principalmente pelo inseto vetor *Culicoides paraensis* (maruim) em ciclos silvestres, mas também já foi identificado em ciclos

urbanos, transmitidos ao homem também pelo *Culex quinquefasciatus*. Apresenta manifestações clinicas semelhantes as demais arboviroses com febre alta, cefaléia, mialgia, artralgia e acometimento neurológico (BRASIL, 2024a; SILVA et al. 2024).

O vírus do Oeste do Nilo (WNV, Flavivirus) causador da Febre do Nilo Ocidental, teve seu primeiro caso registrado em humanos no Brasil foi em 2014 (SILVA JWP, 2016; GOULD et al., 2017). Estudos têm demonstrado que esse vírus está presente no Brasil não apenas em equinos no pantanal, mas em aves selvagens e migratórias no estado do Piauí. Apesar da maior parte dos casos apresentar manifestações clinicas leves em humanos, pode evoluir para encefalite e meningite, necessitando de vigilância clínico-epidemiológica (LIMA et al. 2024).

Além disso, outros arbovírus, mais restritos a determinadas áreas, já foram descritos como Vírus da Encefalite Japonesa (JEV), vírus da encefalite Saint Louis (SLEV), vírus de encefalite Murray Valley (MVEV), vírus o'nyong-nyong (ONNV), vírus da encefalite Equina Venezuelana (EEV), dentre outros (GOULD et al., 2017).

4.2.2 Ciclo Viral

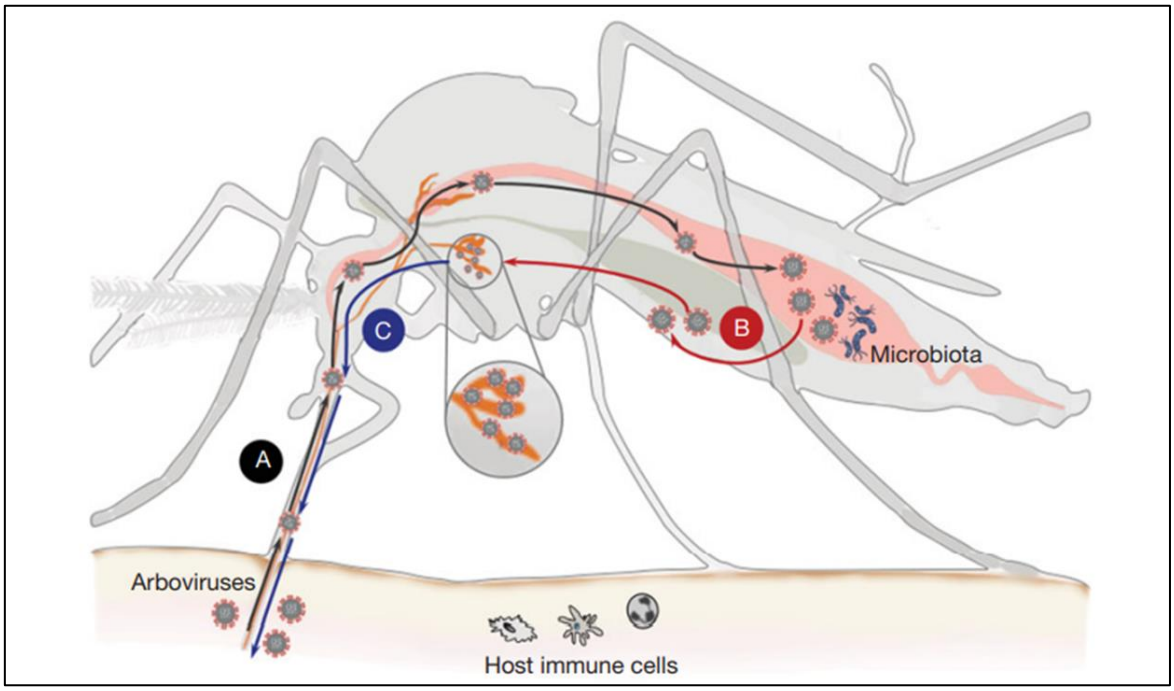
Os arbovírus são transmitidos para hospedeiros vertebrados principalmente por mosquitos hematófagos da família *Culicidae*, gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* e *Aedes albopcitus* os vetores da Febre da Dengue, Chikungunya, Zika e Febre Amarela. No Brasil, atualmente, a Febre Amarela circula em ciclo silvestre com acometimento humano, sendo transmitido por mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (GIRARD et al., 2020).

Em geral, o homem entra no ciclo viral de forma acidental, uma vez que esses arbovírus apresentam origem silvestre, e circulam entre hospedeiros vertebrados não humanos. As transformações humanas das últimas décadas, o crescimento demográfico desordenado, a proximidade cada vez maior dos centros urbanos às florestas, as interferências no bioma, as mudanças climáticas propícias ao vetor, o trânsito populacional, o mau uso e armazenamento da água e a falta de políticas públicas, fizeram do homem o principal hospedeiro vertebrado na cadeia de transmissão do vírus, que atualmente circula entre ciclos silvestres e urbanos (FIGUEIREDO, 2019; VOGELS et al., 2019; GIRARD et al., 2020).

O ciclo de vida dos arbovírus nos mosquitos envolve três etapas principais: aquisição, propagação e transmissão (Figura 09). Na aquisição, o mosquito adquire o vírus ao se alimentar de um hospedeiro infectado, iniciando uma infecção em suas células intestinais. Após superar

as barreiras físicas e imunológicas do epitélio intestinal, e influenciado por bactérias comensais, o vírus pode se disseminar pela hemolinfa, atingindo outros tecidos, como as glândulas salivares, onde se prepara para a transmissão. No próximo repasto sanguíneo, o mosquito transmite o vírus a um novo hospedeiro através de sua saliva, iniciando a infecção no hospedeiro e permitindo a continuidade do ciclo. Esses vírus se adaptaram para explorar fatores tanto do vetor quanto do hospedeiro, mantendo sua sobrevivência e propagação entre espécies distintas (WU, et al., 2019).

Figura 09. Desenho esquemático sobre o ciclo viral no mosquito



A: Aquisição; **B**: Propagação; **C**: Transmissão

Fonte: WU, et al., (2019).

4.2.3 *Aedes aegypti*

O *Aedes aegypti* é um mosquito vetor de alta importância epidemiológica e largamente difundido no mundo. Sendo originário da África Equatorial, entrou no Brasil, segundo registros históricos, através da migração de navios negreiros para as América por volta do século XVI (KOTSAKIOZI, et al., 2017) No período de 1949-1950, o Brasil e outros países da América do Sul e Caribe, realizaram ações de combate ao inseto, resultando em sua erradicação no país no final de 1950. No entanto, não muito tempo depois (meados de 1970), esse artrópode

hematófago, retorna ao país, sendo responsável por diversos surtos de arboviroses no país ao longo de mais de 5 décadas e resultando atualmente, em 2024, na maior epidemia de dengue na história do país. O mosquito, hoje está bem adaptado as regiões urbanas e periurbanas, sendo identificado em todo território nacional e apresentando mecanismo de adaptação e escassez de chuvas e resistência a pesticidas (BRASIL, 2024a; KOTSAKIOZI, et al., 2017).

Para tentar explicar se a reintrodução do inseto no país foi determinado por mecanismos invasão de territórios vizinhos ou reemergência, um estudo, através de microssatélites, analisou material genético de mosquitos de 46 localidades na América do Sul, Caribe e América do Norte e concluiu que a reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil ocorreu por múltiplas re-invasões, principalmente da Venezuela, sendo sua expansão facilitada por atividades humanas, mecanismo de urbanização e destruição de florestas (KOTSAKIOZI, et al., 2017).

A competência vetorial do *Aedes aegypti* tem sido demonstrada não apenas para dengue, mas para outras arboviroses como chikungunya. Estudo recente demonstrou uma alta taxa de infecção, disseminação e transmissão do vírus chikungunya, variante East-Central-South African (ECSA) na população de mosquitos *Aedes aegypti* no Brasil, ratificando sua capacidade vetorial para vertebrados (FREITAS et al., 2024).

A persistência e ampla distribuição do *Aedes aegypti* no Brasil são atribuídas a vários fatores, incluindo diversidade genética e adaptabilidade do inseto, expansão da urbanização, relaxamento nos mecanismos de controle, escassez de educação ambiental e de saúde. Estudos têm mostrado que populações de *Aedes aegypti* no Brasil exibem diversidade genética significativa em diferentes regiões do país. Essa variação genética é provavelmente devido a múltiplas invasões de áreas vizinhas e adaptação local, o que pode influenciar a competência do vetor do mosquito e a resposta às medidas de controle (MAITRA et al., 2019; KOTSAKIOZI, et al., 2017).

Para tentar controlar esse vetor, o Brasil dispõe hoje, como política pública ou medida piloto em desenvolvimento, diversas estratégias como: Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAa), agentes de controle de endemias com a participação comunitária, uso da estação disseminadora de larvicidas em áreas mais vulnerabilizadas, o método *Wolbachia*, o uso de insetos estéreis em comunidades indígenas e a Borrifação Residual Intradomiciliar (BRI) em áreas de alta circulação de pessoas (BRASIL, 2024d).

4.2.4 Ecologia Humana, Urbanização e a Proliferação de Vetores

As doenças transmitidas por insetos vetores, tanto em ciclos silvestres quanto urbanos, têm impactado a humanidade há décadas. No entanto, dados de vigilância epidemiológica demonstram que, mesmo no século XXI, epidemias e surtos continuam a ocorrer em diversas regiões do mundo e ampliam a carga global dessas enfermidades (GIRARD et al., 2020).

Entre os fatores que contribuem para essa persistência, destaca-se a adaptação evolutiva dos insetos vetores, impulsionada por mudanças ambientais e urbanização. Um exemplo claro desse fenômeno foi observado em *Anopheles cruzii*, vetor da malária, que em áreas urbanas e periurbanas próximas à Mata Atlântica desenvolveu modificações morfológicas que aumentaram sua capacidade de voo e eficiência na busca por hospedeiros (MULTINI; WILKE; MARRELLI, 2019).

A expansão urbana desordenada também desempenha um papel crucial na proliferação do *Aedes aegypti*, vetor primário de arboviroses como dengue, Zika e chikungunya. A criação de microclimas urbanos, caracterizados por temperaturas mais elevadas e menor umidade, associada à abundância de criadouros artificiais, favorece o crescimento populacional do vetor. Além disso, a alta densidade populacional em áreas urbanas fornece uma fonte constante de alimentação para as fêmeas do mosquito, facilitando a disseminação das arboviroses (KOLIMENAKIS et al., 2021).

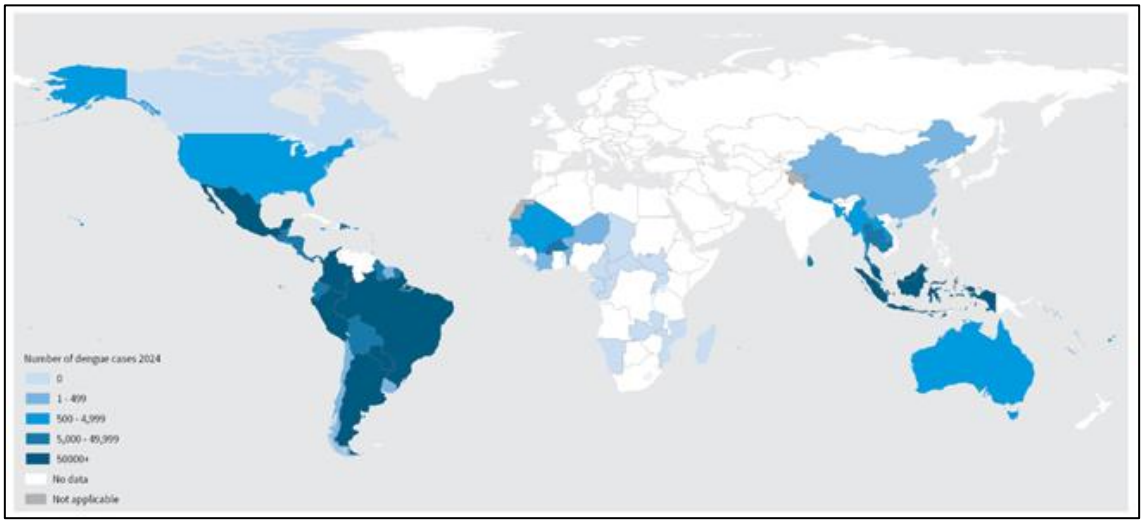
Dessa forma, o atual cenário epidemiológico não pode ser explicado apenas pelo aumento da densidade e adaptação dos vetores em diferentes biomas. É necessário adotar uma abordagem metadisciplinar, considerando a influência das ações humanas na fragmentação dos ecossistemas e na ruptura da homeostasia entre hospedeiro, vetor e parasita. A exploração insustentável dos recursos naturais, a destruição de habitats e o desequilíbrio ecológico favorecem a emergência de novas doenças e ampliam a vulnerabilidade das populações humanas.

Portanto, compreender as interações entre ecologia humana e epidemiologia é essencial para desenvolver estratégias eficazes de controle vetorial e mitigação dos impactos ambientais na saúde pública. O homem, ao modificar profundamente seu ambiente, torna-se não apenas vítima, mas também agente ativo na expansão das doenças emergentes e reemergentes.

4.2.5 Febre da Dengue

O vírus da Dengue, responsável pela Febre da Dengue, seguramente é o arbovírus mais globalizado, com dramático crescimento nos últimos 50 anos. Antes de 1970, era restrito a pouco mais de 5 países; em 2017 já havia registros da doença endêmica em 120 países. É causada por um vírus de RNA de cadeia simples (aproximadamente 11kb) da família *Flaviviride*, gênero *Orthoflavivirus*, com 4 sorotipos conhecidos (DENV 1-4). Há evidências na literatura de que a infecção concomitante com mais de um sorotipo pode estar associada a um curso clínico mais grave. A dengue é uma das arboviroses mais prevalentes no mundo, com estimativas de cerca de 400 milhões de infecções anuais, considerando casos sintomáticos e assintomáticos, com mais de 96 milhões de sintomáticos, em mais de 100 países, na última década (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2024; JONES; KULKARNI; DAVIDSON, 2020; GIRARD et al., 2020; BHATT et al., 2013). Nas Américas, observa-se um aumento surpreendente de casos, passando de pouco mais de 4,6 milhões de casos suspeitos em 2023 para mais de 13 milhões em 2024, com 78,5% dos casos em território brasileiro (Figura 10) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2024; MITCHEL, 2020).

Figura 10. Distribuição geográfica dos casos de Dengue, segundo a OMS, de janeiro a abril de 2023



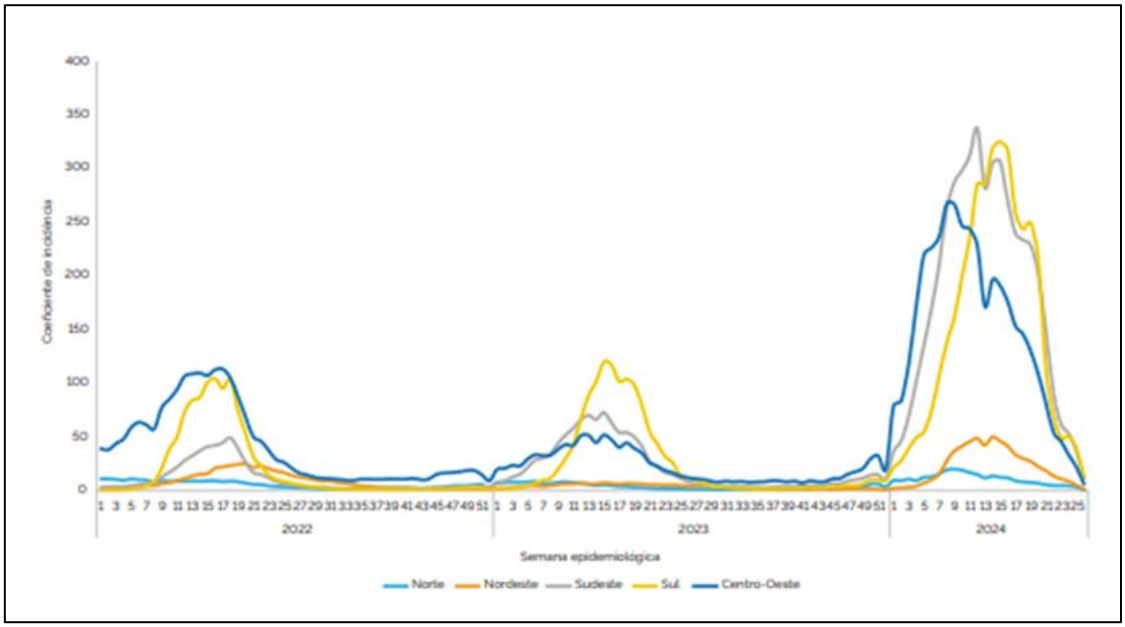
Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2024. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518. Acesso em: 28 out. 2024

É caracterizada por uma doença febril aguda, associada a mialgias, artralgias, dor retro-orbital e lesões cutâneas, levando a formas graves em casos mais raros. É classificada em três

grupos: dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2022).

No Brasil, segundo dados Comitê de Operações de Emergência (COE) para Dengue e outras Arboviroses (2024), a doença apresentou comportamento epidêmico, superando os anos de 2022/2023 e alcançou maior taxa de notificação de casos suspeitos das Américas na história, com mais de 6,6 milhões de casos prováveis em 2024, gerando coeficiente de incidência maior que 3.060,7 casos por 100 mil habitantes, o que representa um aumento de mais de 344%, com pico epidemiológico na SE 12 (BRASIL, 2024a). Os maiores coeficientes de incidência ocorreram em ordem decrescente nas regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte como é possível observar na figura 11 (BRASIL, 2024a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Figura 11. Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) de dengue por região geográfica– Brasil, 2022-2024

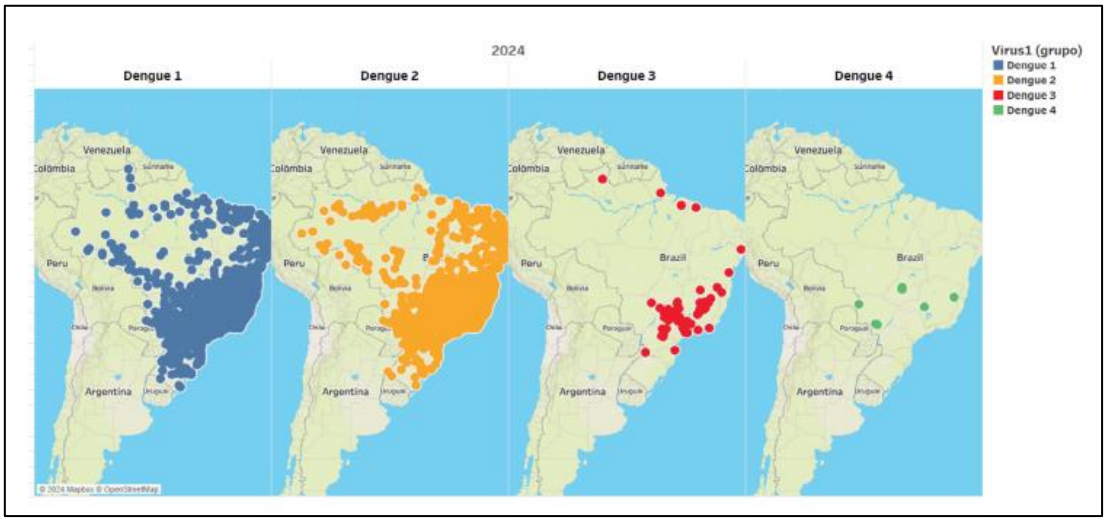


Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletimepidemiologico-volume-55-no-11.pdf. Acesso em: 28 out. 2024.

Neste comportamento epidemiológico atípico, observou-se ainda a presença dos quatro sorotipos circulando no país e um aumento de mais 300% dos casos graves, gerando uma taxa de letalidade de 5,1% até a última avaliação (Figura 12). Entre os casos fatais, mais de 50%

apresentavam alguma comorbidade, principalmente hipertensão arterial e diabetes. (BRASIL, 2024a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Figura 12. Distribuição dos sorotipos de Dengue por unidade federativa, até SE 26 2024



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletimepidemiologico-volume-55-no-11.pdf. Acesso em: 28 out. 2024.

Ainda sob esta perspectiva, Souza et al., (2024) estudando a dinâmica espaço-temporal da dengue na SE 01 de 2024, identificou 25 pontos de concentração (*clusters*) do surto no país, com maior risco relativo de infecção em 02 municípios do Acre e aumento significativo da dengue no Brasil em 2024, especialmente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, mostrando a necessidade de políticas públicas mais eficazes de controle vetorial e combate à doença (SOUZA et al., 2024).

4.2.6 Febre da Chikungunya

O vírus chikungunya é um arbovírus que pertence à família *Togaviridae*, do gênero *Alfavírus*. Embora o gênero *Alfavírus* continue sendo o grupo mais importante no que diz respeito à saúde pública, há ainda o gênero *Rubivirus* que compõe essa família (ANJOS, 2019).

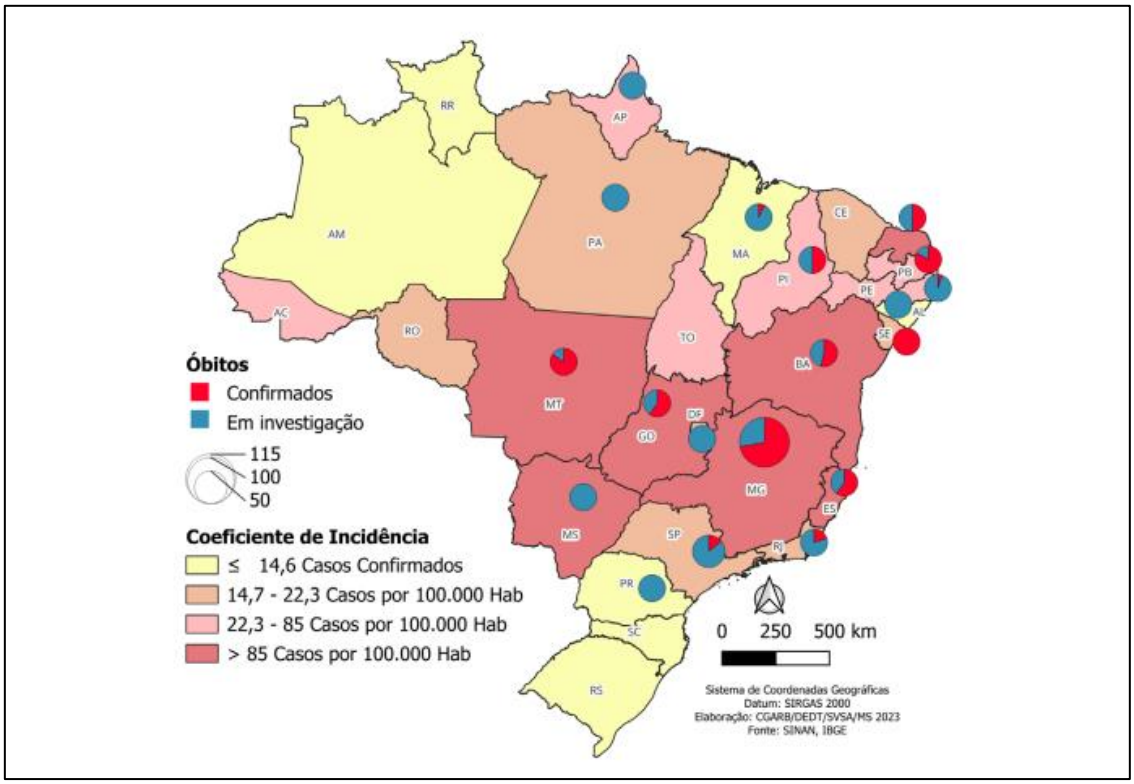
Trata-se de um vírus envelopado, que apresenta um RNA de fita simples, envolto por um capsídeo de 60-70nm e um envelope fosfolipídico (MOHAN et al., 2010; TENG et al., 2011;

WENXI et al.,2017). Apresenta 02 grandes Open Reading Frames (ORF), sendo um (N-terminal) responsável por codificar quatro proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) e outro ORF (C-terminal) que codifica proteínas estruturais, sendo elas: uma proteína capsídeo 1(C); duas grandes glicoproteínas de superfície (E1, E2) e mais duas pequenas proteínas de clivagem (E3, 6K) (NG et al., 2009).

Este arbovírus tem um curto período de incubação (5-7 dias) e seus sinais e sintomas duram de 5 a 10 dias, podendo, em alguns casos, persistir indefinidamente, sendo transmitidos pelo *A. Aegypti* (mais importante no Brasil) e *A. albopictus*. Em geral, a doença é dividida em três fases: aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda, que dura até três semanas, consiste, na maioria dos casos, com início súbito de febre alta (≥39°C), artralgias restritivas, artrite, especialmente nas extremidades (punhos, tornozelos, cotovelos), cefaléia, mialgias, exantema maculopapular, dor nas costas, lombalgia e edema nas extremidades. A fase pós-aguda ou convalescente começa após a terceira semana e continua até o final do terceiro mês, quando geralmente ocorrem dores nas articulações, sintomas neuropsiquiátricos e neuropatia. Finalmente, a fase crônica, que se inicia após o terceiro mês, é caracterizada pela persistência de sinais e sintomas articulares, afetando mais de 50% dos pacientes infectados (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2016; WENXI et al., 2018; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ e RAMIREZ-ARROYO, 2018). Em alguns casos, podem ocorrer manifestações mais graves, como encefalite, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, hepatite e acometimento cardíaco (STEGMANN-PLANCHARD et al., 2020).

Nas Américas, em 2022, foram notificados 273.685 casos, com 87 mortes. No Brasil, em 2024, foram notificados 266.746 casos prováveis de Chikungunya, o que corresponde coeficiente de incidência de 125,5 casos por 100 mil habitantes, representando um aumento de mais 78,8% comparado com o mesmo período de 2023. A região com o maior coeficiente de incidência é a Sudeste, com 200,2 casos por 100 mil habitantes, seguida das Regiões Centro-Oeste, com 187,6 casos por 100 mil habitantes, e Sul, com 108,6 casos por 100 mil habitantes (Figura 13). O número de óbitos também aumentou em mais de 40% no mesmo período, atingindo principalmente indivíduos idosos e com mais 60% tendo pelos menos um fator de risco cardiovascular (BRASIL, 2024a).

Figura 13. Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) de chikungunya e óbitos confirmados e em investigação, Brasil, SE 1 à SE 26 de 2024



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletimepidemiologico-volume-55-no-11.pdf. Acesso em: 28 out. 2024.

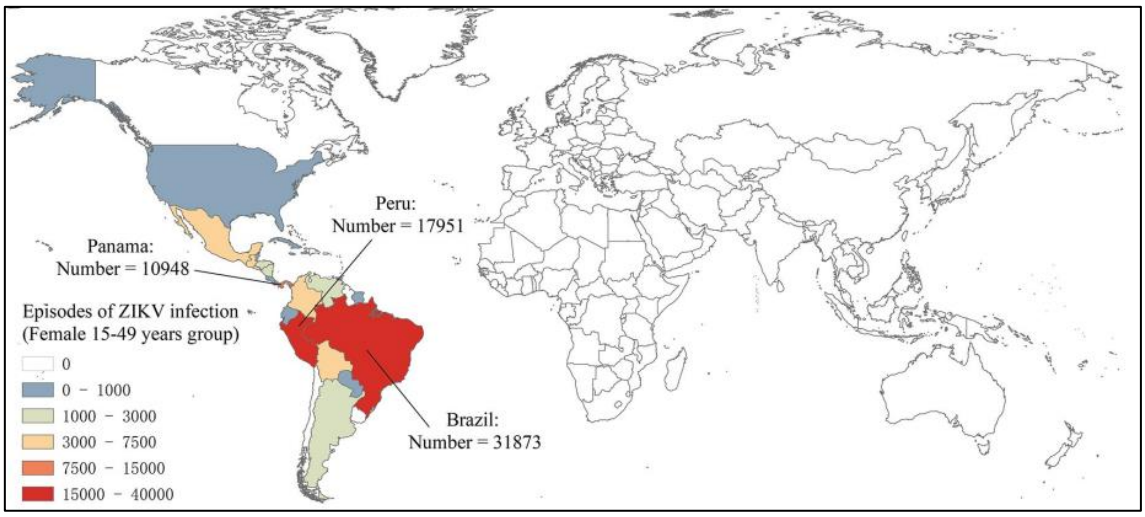
4.2.7 Febre da Zika

O Zika vírus (ZKV), que causa a febre Zika, é um vírus de RNA circular de fita simples recentemente reclassificado do gênero *Orthoflavivirus*, da família *Flaviviridae*. Diversas formas de transmissão foram estudadas na literatura, mas a principal via de transmissão é através da picada de mosquitos fêmeas de várias espécies do gênero *Aedes* no hospedeiro vertebrado e a via vertical da mãe para o feto e na relação sexual (FERRARIS, 2019; POSTLER et al., 2023). Os primeiros grandes surtos ocorreram na Oceania (Ilha de Yap) em 2007, mas foi somente em 2016 que a doença foi classificada como uma emergência internacional devido ao aumento no número de casos e à associação com a microcefalia em regiões da América do Sul, especialmente no Brasil (MUÑOZ, PARRA, PARDO 2017; FREITAS et al., 2020). Embora a maioria dos casos apresente apenas sintomas leves, o tropismo do vírus pelo sistema nervoso central resultou em vários casos de distúrbios neurológicos, como síndrome de

Guillain-Barré, microcefalia e outros distúrbios do neurodesenvolvimento (MUÑOZ, PARRA, PARDO 2017).

As regiões mais acometidas são de clima tropical especialmente América Latina e Caribe, no entanto, tem sido descritos casos, a maioria não autóctones, em países da Europa como Espanha, França, Países Baixos (GUO et al., 2022). Em 2020, mais de 45 mil casos foram notificados nas Américas. Segundo dados do Global Burden of Disease (GBD) de 2019, os países da América Latina, principalmente o Brasil e Peru, apresentaram as maiores taxas de incidência padronizada, com predomínio em mulheres em idade reprodutiva (15 a 49 anos), como é possível ser visualizado na figura 14 (GUO et al., 2022).

Figura 14. Incidência de infecção Zika em mulheres de 15-49 anos em 2019, segundo a GBD

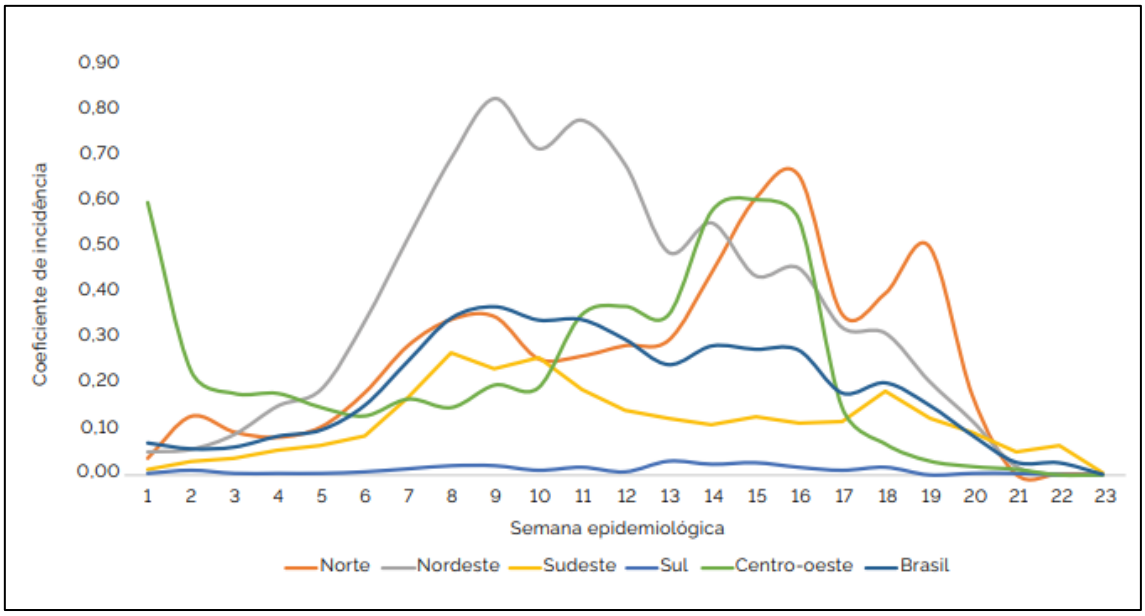


GBD: Global Burden of Disease

Fonte: GUO et al., (2022).

No Brasil, em 2024 foram notificados 6.028 casos prováveis de Zika, coeficiente de incidência de 2,8 casos/100 mil habitantes, o que representa uma redução de 9% no número de casos prováveis comparada a 2023, segundo dados do Ministério da Saúde. A Região Nordeste foi a que apresentou o maior coeficiente de incidência de Zika, com 6,0 casos por 100 mil habitantes, seguida das Regiões Sudeste e Norte (Figura 15), (BRASIL, 2024a).

Figura 15. Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) de Zika por região – Brasil, SE 1 à SE 23 de 2024



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletimepidemiologico-volume-55-no-11.pdf. Acesso em: 28 out. 2024.

4.2.8 Complicações cardiovasculares na dengue, chikungunya e Zika

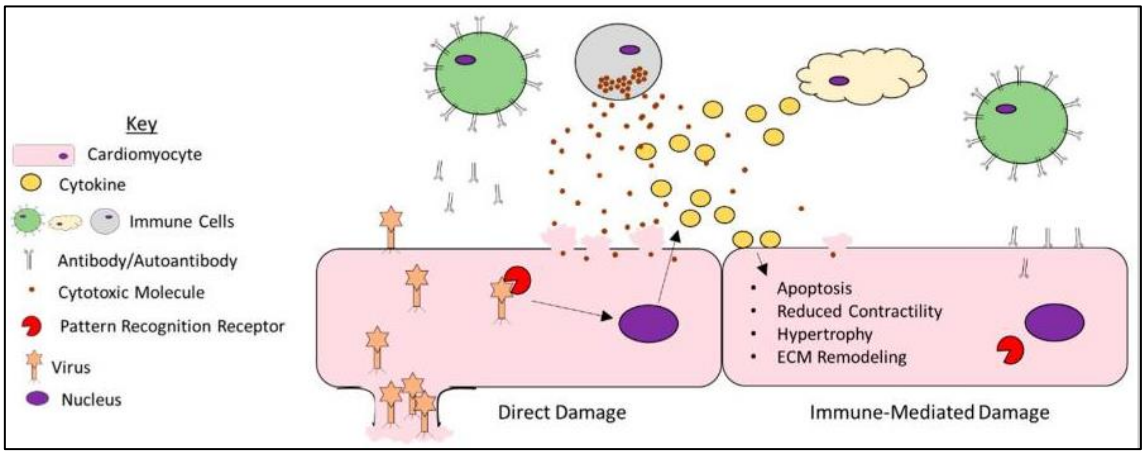
No contexto das doenças febris agudas transmitidas por artrópodes hematófagos, as arboviroses nas últimas décadas, seguramente despontam como um dos maiores desafios para saúde pública, não apenas por gerar alta morbidade, demandar uma complexa e capilarizada estrutura para ações de promoção e prevenção de complicações, como também por gerar agravos crônicos debilitantes como as doenças cardiovasculares, principalmente em países de menor renda per capita e clima tropical, onde outras doenças febris agudas se sobrepõe (OMS,2017; ARAÚJO, 2022; TINTO 2022).

Esse problema é ainda mais complexo quando se discute as doenças cardíacas subclínicas associadas às doenças virais, já que seu diagnóstico exige uma avaliação especializada com propedêutica armada de maior aparato tecnológico. A técnica de *speckle-tracking* por ecocardiografia bidimensional é uma metodologia eficaz que permite a avaliação precoce de alterações miocárdicas subclínicas. Esta técnica possibilita a detecção de disfunções miocárdicas antes do comprometimento evidente da fração de ejeção ventricular ou do surgimento de sintomas clínicos. Essa abordagem tem se mostrado particularmente relevante

na identificação precoce de cardiotoxicidade e outras condições que afetam a função cardíaca, proporcionando uma intervenção mais oportuna e, potencialmente, melhorando o prognóstico dos pacientes (KAAGAARD, 2022; LANG, 2015). Estudos têm demonstrando associação de disfunção cardíaca subclínica em diversas populações como portadoras de Diabetes Melitos (DM) e/ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal de natureza isquêmica a morte precoce, morte súbita e até declínio cognitivo (LI, 2022).

A fisiopatologia das lesões cardíacas nesse grupo de doenças ainda não é totalmente compreendida. No entanto, sabe-se que está relacionada a danos diretos e indiretos causados pelo vírus ao miocárdio. O dano direto é causado pela invasão do agente viral no miocárdio e células adjacentes com endotélio e fibroblastos. Esse mecanismo de lesão é acompanhado por fenômenos imunológicos inatos e adaptativos com aumento da expressão de citocinas, como as interleucinas 6, 13 e 18, o fator citotóxico TNF-α e aumento das vias inflamatórias mediadas por linfócitos Th17 e linfócitos T CD8+ citotóxicos. Isso pode resultar em inflamação exacerbada, comprometimento funcional subclínico, fibrose, apoptose do miocárdio, alterações estruturais, gerando diminuição da função contrátil miocárdica e até insuficiência cardíaca grave (Figura 16) (COTELLA et al., 2021; MARTENS; ACCORNERO, 2021; FERREIRA, BALDONI e CARDOSO, 2021).

Figura 16. Desenho esquemático dos mecanismos da lesão cardíaca viral



Fonte: MARTENS; ACCORNERO, (2021)

Manifestações clínicas atípicas e graves podem ocorrer como miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca e arritmias, sendo a fibrilação atrial seu principal representante. Essas condições são frequentemente subdiagnosticadas e geram mortalidade crescente,

particularmente em áreas de surtos. Estudos epidemiológicos que abordam essas complicações são muito escassos, especialmente quando se trata da avaliação de anormalidades cardíacas subclínicas precoces (BEGUM et al., 2019).

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS POVOS INDÍGENAS NO BRASIL

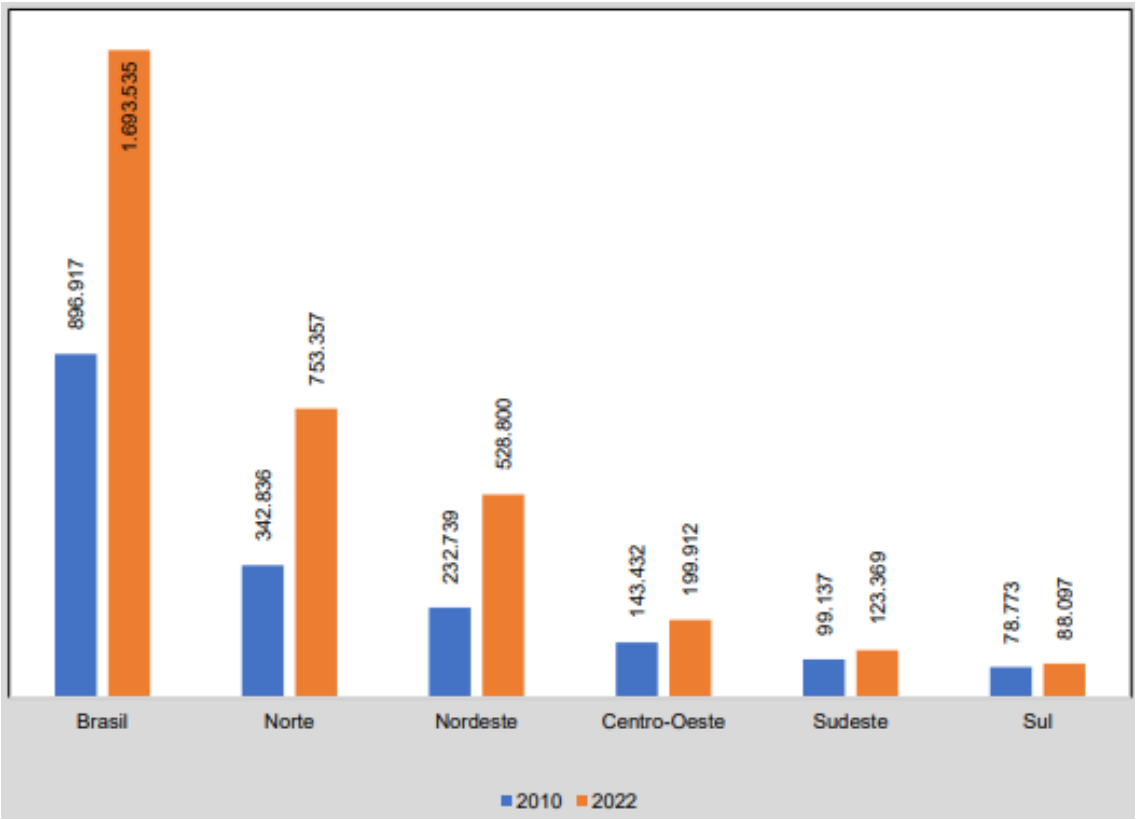
De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), o Brasil possuía cerca de 896.617 indígenas autodeclarados em 2010, chegando a 1.694.836 pessoas no censo de 2022, representando um aumento e mais de 80% em pouco mais de uma década.

Essas comunidades estão inseridas em 305 etnias, que habitam cerca de 6.245 aldeias em 573 terras em todo o território nacional e 274 línguas faladas e compondo aproximadamente 1% da população brasileira.

Um aspecto interessante identificado no Censo Demográfico 2022 do IBGE foi a autoafirmação étnica dos indígenas, avaliada pela inclusão do quesito "se considera indígena" para além das Terras Indígenas, gerando um incremento de 16,16% de 2010 a 2022, quando se considera apenas as terras indígenas comparáveis. Nesse contexto, constatou-se que 36,75% dos indígenas são aldeados, enquanto 63,25% vivem fora dessas áreas. Isso é ainda mais acentuado no estado de Pernambuco, que segundo a última avaliação, é o estado com menor percentual de indígenas em suas terras (61,74%) o que denota um “êxodo” resultante de condições estruturantes precárias, deficiência de acesso a condições de saúde e trabalho adequados e escassez de políticas efetivas de afirmação territorial e sócio-cultural (PONTES; SANTOS, 2020)

Mais de 30% da população indígena do Brasil está concentrada na Região Nordeste, que possui o segundo maior contingente indígena do país, ficando atrás apenas da Região Norte (Figura 17). Apesar dessa expressiva presença, apenas 3,55% dos indígenas autodeclarados vivem efetivamente em Terras Indígenas, o que evidencia um padrão de ocupação distinto, marcado por uma significativa dispersão territorial. Além disso, a maioria da população indígena ainda reside em áreas rurais (58,9%), enquanto 41,1% está localizada em áreas urbanas, refletindo um processo contínuo de migração e adaptação aos espaços urbanos (IBGE-Indígenas, 2022; BRASIL.SECRETARIA ESPECIAL DE SAÚDE INDÍGENA-SESAI, 2020).

Figura 17. Distribuição das pessoas indígenas por região 2010/2022 segundo IBGE



IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Fonte: IBGE- Indígenas, (2022)

O estado de Pernambuco compõe o quarto maior estado em população indígena, com 106.646 pessoas, segundo o último censo brasileiro. Os grupos indígenas do estado de Pernambuco são: Atikum, Fulni-ô, Kambiwá, Pankará, Pankararu, Pipipã, Truká, Tuxá Xucuru e parte deles preservam os aspectos marcantes de sua cultura e tronco linguístico (IBGE-Indígenas, 2022).

4.3.1 Saúde Indígena

A história da saúde indígena no Brasil é marcada por desafios. O primeiro modelo de ações organizadas ligadas ao Ministério da Saúde foi o Serviço de Unidades Sanitárias (SUSA), em 1950, que tinha como objetivo levar assistência médico-odontológica em áreas de difícil acesso. Mais tarde, 1967, surgiram a Equipes Volantes de Saúde (EVS), ligadas à Fundação Nacional do Índio (FUNAI) com ações esporádicas e pouco eficientes. Mas, foi somente em

1988, com a promulgação da Constituição Federal e a aprovação do Sistema Único de Saúde (SUS) que surgiram as primeiras políticas públicas de assistência à saúde indígena, com a implantação do Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (SASI-SUS). Já no âmbito do Ministério de Saúde, as políticas públicas, aos poucos, foram tomando uma estruturação descentralizada, com participação de indígenas e representantes da sociedade civil, com a criação do Comissão Intersetorial de Saúde do Índio (CISI) em 1991, dos Núcleos Interinstitucionais de Saúde Indígena (NISI) em 1993, e a formalização de 34 Distritos Sanitários Especiais (DSEIs) em 1999 (SANTOS, 2001; SILVEIRA, 2022).

No início do século 21, foi instituída a Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas (PNASPI), com o objetivo de cumprir a constituição e garantir aos povos indígenas acesso a uma saúde integral, respeitando suas especificidades étnico-culturais e religiosas. Contudo, essas políticas enfrentaram limitações operacionais, resultando em diversas manifestações de grupos indígenas, especialmente contra a Fundação Nacional de Saúde (Funasa), responsável pela administração dessas políticas. Em 2010, com o Decreto nº 7.336/2010, foi criada a Secretaria Especial de Saúde Indígena (Sesai), com o intuito de aprimorar e descentralizar as ações de saúde sob a supervisão do Ministério da Saúde. Porém, problemas de ineficácia persistiram (MISSIONÁRIO, 2013).

Embora a PNASPI preveja uma assistência descentralizada e diferenciada, na prática, o que se observa – e ainda persiste – é uma assistência ineficaz, insuficiente e hegemônica, focada na doença ao invés do indivíduo. Ignora-se que, para os povos indígenas, a saúde é inseparável da relação com a terra e da conexão com a natureza, vista não como recurso a ser explorado, mas como sujeito de respeito e veneração. Assim, a integralidade, que é um elemento central no cuidado à saúde indígena, é fragmentada, resultando em uma assistência descomprometida que aprofunda as iniquidades em saúde (AHMADPOUR et al., 2023). As consequências dessa política inadequada são evidentes, incluindo o aumento da exposição às arboviroses em comunidades indígenas na Bahia e um crescimento nas internações por causas respiratórias e parasitárias em crianças indígenas menores de 5 anos no estado de Mato Grosso do Sul, dentre outros (RIBEIRO, 2023).

4.3.2 Doença Cardiovascular em Populações Indígenas

As doenças cardiovasculares em populações indígenas obedecem a uma dinâmica própria por se tratar de povos com singularidades antropológicas, sócio-culturais e religiosas. No

entanto, seu comportamento epidemiológico vem se aproximando, ao longo das décadas, das comunidades não indígenas, atrelado às transformações protagonizadas pela urbanização (COIMBRA JR.; SANTOS, 2000). Estudo conduzido em áreas rural e urbana dos indígenas Mura, no município de Autazes, Amazônia, identificou prevalência de hipertensão arterial de 26,6%, com predomínio em mulheres e na zona rural (SOUZA FILHO, 2017). Já, outro estudo realizado na comunidade Mundukuru, vale do Tapajós, Pará, encontrou uma prevalência de hipertensão arterial bem menor, 7%, com predomínio do sexo masculino (SOMBRA, 2019). Um inquérito nutricional realizado em comunidades indígenas Xavantes, no estado do Mato Grosso, identificou 43% de sobrepeso e quase 21% de obesos, com predomínio de indivíduos de 20 a 49 anos, influenciados pela urbanização (TAVARES, 2014).

Outros importantes fatores de risco cardiovasculares já foram estudados como perfil cardiometabólico, obesidade, doença renal crônica, alcoolismo e tabagismo (PEREIRA et al., 2022). Segundo Silva (2019), a comunidade indígena Pankararu, Pernambuco apresentou alta taxa de obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL colesterol em um estudo transversal realizado em 2017/2018. Semelhantemente, estudo realizado na comunidade indígena Jaguapiru, Mato Grosso do Sul, encontrou alta prevalência de hipertensão arterial (29,5%) e obesidade (23,2%) com predomínio em maiores de 40 anos (OLIVEIRA, 2014).

Quanto à doença renal crônica (DRC), um importante fator de risco cardiovascular, a literatura falha em fornecer informações epidemiológicas, especialmente em populações indígenas. No entanto, estudo realizado nas comunidades indígenas Fulni-ô e Truká em 2016/2017 identificou prevalência de 4,3% (6,2% na comunidade Truká, 3,3% na comunidade Fulni-ô) com significante predomínio nos indivíduos Truká, com mais de 60 anos, que são mais afetados pelo processo de urbanização (GOMES et al., 2023). Mais recentemente, estudo realizado na comunidade Truká em 2022/2023 mostrou uma prevalência de 10% de DRC, sendo associado significativamente a doença cardiovascular (GOMES, et al., 2024).

O impacto dessas condições nas comunidades indígenas é semelhante em diversas regiões do mundo. Uma revisão sistemática recente sobre o impacto das doenças cardiovasculares em países de alto índice de desenvolvimento humano, identificou uma incidência mais alta de acidente vascular cerebral entre aborígenes australianos, indígenas americanos, Sámi da Suécia/Noruega e malaios de Singapura, em comparação com as respectivas populações não indígenas (BALABANSKI, 2024). Além disso, um estudo com indígenas americanos e do Alasca apontou a doença cardiovascular (DCV) como a principal causa de morte nessas populações (BREATHETT et al., 2020). Pesquisas sobre indígenas australianos e canadenses

também mostram o crescimento de fatores de risco modificáveis, como diabetes, que têm contribuído para desfechos cardiovasculares adversos, especialmente entre mulheres indígenas, em comparação com mulheres não indígenas (WALSH et al., 2017; PRINCE et al., 2018).

No Nordeste brasileiro, Armstrong et al., (2017) estudou grupamentos indígenas, inseridos no território da Bacia do São Francisco, com diferentes graus de urbanização: (Grupo 1: Funi-ô, Pankararu, Kiriri e Pankararé) e etnias mais urbanizadas (Grupo 2: Tuxá, Truká e Tumbalalá). Nesses grupos, foram identificados traços delineadores de graus de urbanização não apenas sob a óptica da estrutura física e presença da vegetação, mas principalmente pelos aspectos étnico-cultural e social, que parecem estar associados a mudanças de comportamento das doenças crônicas nessas populações. Os dados de mortalidade por causas cardiovasculares no Grupo 1 nos períodos de 2007-2009 e 2010-2011 foram de 23% e 25%, respectivamente, mostrando uma estabilidade nessas décadas (2010-2011). Já a mortalidade no Grupo 2 subiu de 34% no período de 2007-2009 para 41% entre 2010-2011, indicando um crescimento substancial na mortalidade cardiovascular nos grupos indígenas mais influenciados pela urbanização (ARMSTRONG, et al., 2017).

Uma revisão sistemática recente também destaca os efeitos prejudiciais da urbanização nas comunidades tradicionais do Brasil, evidenciando um aumento da obesidade, hipertensão e mortalidade cardiovascular entre as comunidades indígenas mais urbanizadas. As regiões Sul e Sudeste apresentam um risco de morte por causas cardiovasculares 2,5 vezes maior em comparação com o Norte e o Nordeste. Contudo, o mesmo estudo aponta um aumento significativo da mortalidade cardiovascular nas comunidades indígenas do Nordeste na última década, em parte influenciado pelo processo de urbanização e pela falta de acesso aos serviços de saúde (KRAMER, CK; LEITÃO, CB; VIANA, LV, 2022).

Além disso, o aumento epidêmico das arboviroses especialmente na América Latina, certamente tem afetado as comunidades tradicionais, intensificando as iniquidades históricas na saúde indígena, inclusive com acometimento cardiovascular. No entanto, as informações de notificação falham em registrar esses agravos. Por outro lado, um estudo recente evidenciou uma alarmante taxa de exposição à febre chikungunya, com uma prevalência de quase 80% de positividade para anti-IgG na comunidade indígena Fulni-ô no período 2016/2017, contrastando significativamente com os dados oficiais de notificação reportados no mesmo período (NICACIO et al., 2021).

As transformações epidemiológicas das doenças cardíacas e de outras doenças crônicas não transmissíveis em populações negligenciadas, influenciadas pela urbanização, são inegáveis. Simultaneamente, as arboviroses têm afetado de forma significativa essas populações nos últimos anos, o que pode agravar os desfechos cardiovasculares. Contudo, é crucial a realização de estudos que aprofundem a compreensão dessa relação e seus impactos na saúde das populações indígenas, considerando as especificidades culturais e as condições socioeconômicas dessas comunidades.

4.3.3 Arboviroses em Populações Indígenas no Brasil

Entre as diversas populações impactadas por arboviroses, destacam-se as comunidades tradicionais, tanto urbanas quanto rurais, como as populações ribeirinhas, quilombolas e indígenas, que se apresentam entre as mais vulnerabilizadas (DE OLIVEIRA VITORINO; DOS SANTOS, 2023; BRITO et al., 2011). A vulnerabilidade a que essas comunidades foram submetidas ao longo das décadas é multifatorial e ainda não plenamente compreendida, sendo influenciada por fatores estruturais, como a precariedade do saneamento básico, o acesso limitado à água potável, inoperância de políticas públicas inclusivas e integrativas. Além disso, essas condições são agravadas por especificidades socioculturais e religiosas intrínsecas a esses grupos (DE OLIVEIRA VITORINO; DOS SANTOS, 2023; RODRIGUES et al., 2017).

Outro elemento crítico é o despreparo das equipes de educação em saúde, que frequentemente falham em compreender e valorizar as identidades culturais, religiosas e medicinais dessas comunidades. Essa lacuna contribui para a persistência dos agravos e compromete a qualidade de vida desses grupos (SANTOS et al., 2019; NICACIO et al., 2023)

Há diversos estudos na literatura que buscam identificar e compreender o comportamento epidemiológico destas arboviroses em comunidades indígenas no Brasil. Estudo realizado na comunidade indígena da etnia Tremembé (aldeia Tapera no município de Itarema, Ceará), identificou soroprevalência de dengue de 22,1%, com predomínio em mulheres adultas (SACRAMENTO, 2017). Outro estudo realizado no polo base Porto Seguro do Distrito Sanitário Especial Indígena Bahia (DSEI-Bahia), incluindo principalmente a etnia Pataxó, identificou uma prevalência de IgM e IgG anti-DENV de 9,53% e 80,58% respectivamente, entre janeiro 2022 a agosto 2024 (REIS, 2024). No entanto, dados governamentais de casos suspeitos de dengue, chikungunya e Zika em comunidades indígenas, entre 2020 a 2022,

identificaram uma frequência de 0,26%, 0,33% e 0,38%, respectivamente (SANTOS; SILVA, 2023).

Esses achados reforçam a urgência de políticas públicas que articulem esforços sistematizados entre os governos federal, estadual e municipal, instituições de pesquisa e organizações da sociedade civil. É fundamental promover estudos epidemiológicos robustos que investiguem não apenas o comportamento das arboviroses, mas também suas complicações em comunidades vulneráveis, como as indígenas. Esse esforço colaborativo possibilitará uma compreensão mais profunda das dinâmicas de transmissão e dos impactos dessas infecções, além de contribuir para o desenvolvimento de estratégias eficazes para mitigar suas consequências e melhorar a saúde dessas populações.

4.4 COMUNIDADES INDÍGENAS FULNI-Ô E TRUKÁ

4.4.1 Graus de Urbanização

Nas últimas décadas, o Brasil tem observado transformações nas populações indígenas, não apenas no que diz respeito aos movimentos de reafirmações étnicas, gerando aumento de indígenas autodeclarados, como observado no Censo Brasileiro de 2010 e principalmente, 2022, mas principalmente no aspecto cultural, antropológico e de organização social (IBGE-Indígenas, 2022). Neste sentido, o conceito de “povo” indígena se ampliou, não se restringindo apenas as questões de localização geográfica e raciais, mas abrangendo origens étnico-linguística, independente da organização social vigente. Observou-se assim no país, um aumento significativo dos grupos indígenas ocupando áreas urbanas, quer eram cerca de 36,2% em 2010 e passou para > 40% em 2022 (IBGE- Indígenas, 2022). A migração desses grupos para áreas urbanas é fruto de uma série de fatores, dentre eles a expansão sócio-econômica, a interiorização das obras de infraestrutura e as lutas fundiárias e por reafirmações étnicas (IBGE-Indígenas, 2022).

Para o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a urbanização é definida e graduada de acordo com: características e densidade das construções, permeabilidade do solo e presença das vegetações (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2024). Por outro lado, a definição de urbanização dos diferentes grupos de acesso restrito é muito mais ampla e complexa e deve ser avaliada não apenas sob a ótica dos aspectos estruturais e da

vegetação, mas de acordo com aspectos antropológicos, sócio-culturais e linguístico (PATRIOTA, 2019).

Nesse sentido, como parte do projeto PAI, que buscou identificar as problemáticas em saúde em duas comunidades indígenas no estado de Pernambuco, delineou-se primeiramente as características destas comunidades sob a ótica da urbanização. Portanto, a caracterização dos graus de urbanização das comunidades indígenas Fulni-ô e Truká foi abalizada pelos seguintes aspectos: localização geográfica, proximidade e contato com as cidades, manutenção da cultura tradicional e influência das cidades na dinâmica do fluxo populacional indígena (ARMSTRONG et al., 2023).

O povo Fulni-ô, vive em uma reserva indígena, à margem do rio Ipanema, um afluente do rio São Francisco, localizado na região semiárida do Nordeste do Brasil. Após repetidas ondas de migração externa ao longo de várias décadas, parte do grupo original permaneceu nesse território e organizou comunidades para manter suas tradições. O grupo Fulni-ô é caracterizado por sua localização geográfica, com acesso por estradas secundárias, contato reduzido com a população das cidades próximas, manutenção da cultura tradicional e menor influência da cidade sobre as dinâmicas sociais do grupo (Figura 18).

Figura 18. Comunidade indígena Fulni-ô

Fonte: ARMSTRONG et al., (2023).

Eles são o único grupo indígena no Nordeste do Brasil que ainda utiliza sua língua tradicional original (*Yathê*), do tronco Macro-Jê, para a comunicação diária, embora também

falem o português brasileiro. Além disso, o povo Fulni-ô ainda passa três meses de cada ano em isolamento para o ritual tradicional do Ouricuri (Figura 19). Durante esse período, eles se abstêm de todas as interações com indivíduos não indígenas (ARMSTRONG et al., 2023).

Figura 19. Aldeia Ouricuri onde se pratica o ritual Ouricuri

Fonte: HERNE HUNTER. Ritual do Ouricuri Fulni-ô. Disponível em: http://hernehunter.blogspot.com/2010/07/ritual-do-ouricuri-fulni-o.html. Acesso em: 7 out. 2024.

A comunidade indígena Truká, compreende uma área de 6 mil m^2, no munícipio de Cabrobó (no médio São Francisco), na chamada Ilha de Assunção ou Ilha Grande que faz parte do arquipélago de Assunção. Trata-se de uma área de clima semiárido, que tem como bioma a Caatinga (TRUKÁ-TERRAS INDÍGENAS NO BRASIL, 2020). O território do povo Truká testemunhou grandes intervenções locais de infraestrutura, incluindo a construção de barragens e grandes canais ao longo de vários anos, com mudanças significativas na agricultura. Os participantes do povo Truká ainda utilizam fragmentos de sua língua tradicional durante os rituais, mas utilizam o português brasileiro regularmente na comunicação do dia a dia (ARMSTRONG et al., 2023).

A comunidade não indígena controle do PAI, pertence a Juazeiro, Bahia, que consiste numa cidade localizada na Mesorregião do Vale do São Francisco, cuja atividade econômica

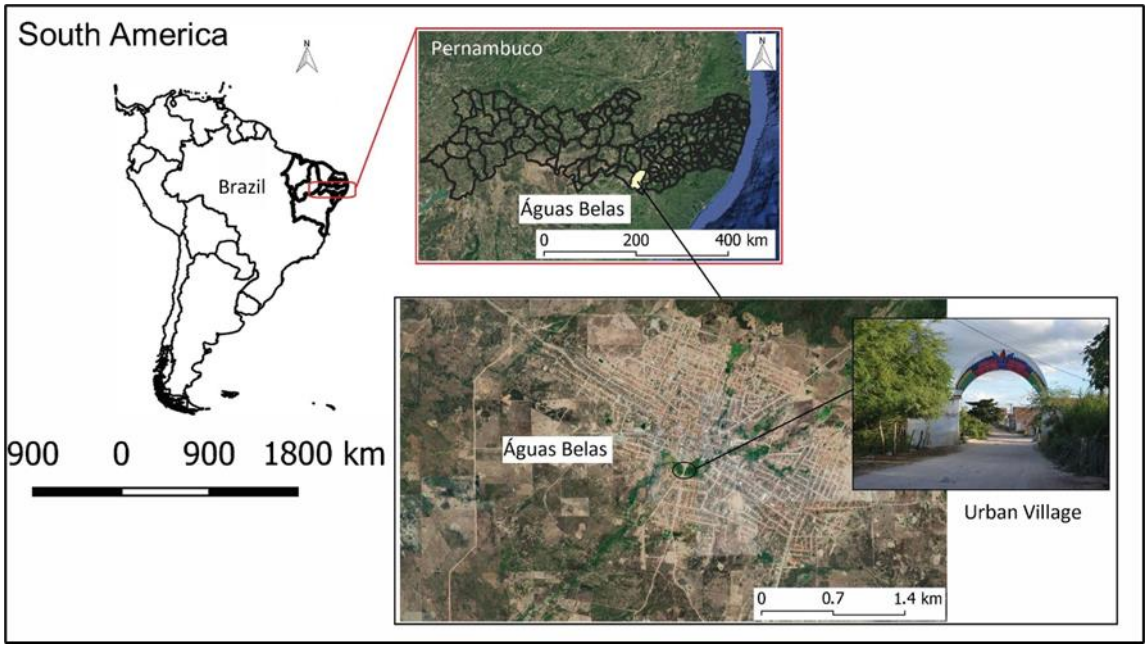
principal é a agricultura irrigada. É uma cidade totalmente urbanizada e apresenta mais 60% de saneamento básico (MUNIZ, 2020).

Portanto, a comunidade Fulni-ô foi definida como menos influenciada pelo processo de urbanização (ARMSTRONG et al., 2023). Para fins de construção das pesquisas que objetivaram responder as perguntas norteadores desta tese, foram extraídos dados apenas da comunidade indígena Fulni-ô referentes a etapa inicial.

4.4.2 Comunidade Fulni-ô

A comunidade indígena Fulni-ô localiza-se nos municípios de Águas Belas e Itaíba, no estado de Pernambuco, e compreende uma área de 12 mil m^2 e 5.627 pessoas até 2022. Localizado na mesorregião do agreste de Pernambuco, às margens do Rio Ipanema, um afluente do Rio São Francisco, apresenta clima mais ameno, com mais de 98% da reserva indígena situada no município de Águas Belas (Figura 20) (PATRIOTA, 2019; IBGE- Indígenas, 2022; DANTAS, 2010).

Figura 20. Localização territorial da comunidade Fulni-ô-PE



Fonte: ARMSTRONG et al., (2023).

Os Fulni-ô foram um dos primeiros povos indígenas no Nordeste a serem reconhecidos pelo Serviço de Proteção ao Índio (SPI) no início do século XX. No entanto, os primeiros relatos de sua existência datam de 1749, onde outros povos predominavam nestas terras. Alguns historiadores acreditam que a comunidade indígena Fulni-ô tem relação direta com os índios Carnijós do século XVIII (DANTAS, 2010).

Suas terras foram inicialmente demarcadas em 1785, mas a luta pela posse da terra perdurou por vários anos seguintes e até o momento ainda apresenta problemas fundiários e de arredamento (INSTITUTO SÓCIO AMBIENTAL, 2007). Socialmente se organizaram em 09 associações e sua economia é baseada na agricultura familiar e no artesanato (TERRAS INDÍGENAS NO BRASIL, 2020).

Apresenta sinais antropológicos de menor urbanização, com casas espaçadas, parte destas ainda com estrutura tradicional de barro e ruas não pavimentadas. Mantém fortes laços com a cultura original, preservando sua língua nativa, o *Yathê*, que, juntamente com a língua portuguesa, são ensinadas nas escolas (Figuras 21).

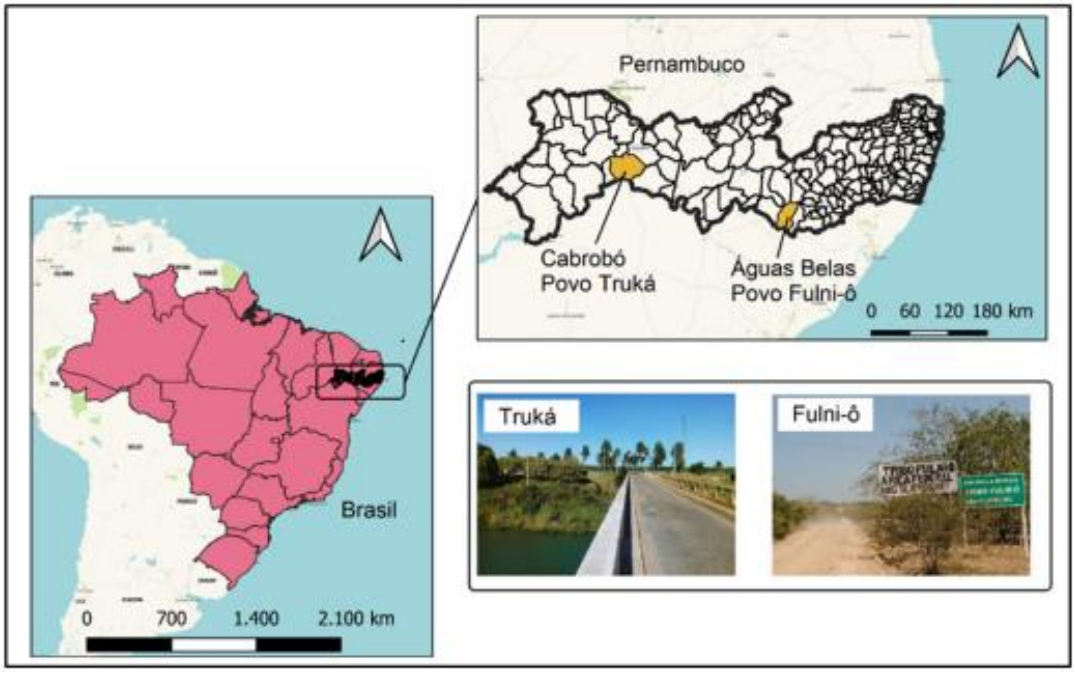
Figura 21. Nomes de animais na língua *Yathê* ensinada nas escolas Comunidade Fulni-ô

Fonte: Acervo do autor (2024).

4.4.3 Comunidade Truká

A comunidade indígena Truká, compreende uma população de 1.285 pessoas até 2022, em uma área de 6 mil m^2, no munícipio de Cabrobó (no médio São Francisco), na chamada Ilha de Assunção ou Ilha Grande que faz parte do arquipélago de Assunção. Trata-se de uma área de clima semiárido, que tem como bioma a Caatinga (Figura 22) (TRUKÁ-TERRAS INDÍGENAS NO BRASIL, 2020).

Figura 22. Representação geográfica das comunidades Fulni-ô e Truká



Fonte: ARMSTRONG et al., (2023).

Sua origem data de 1722 após a Missão Assunção, na Ilha de Assunção, sendo a história desse povo marcada por intensas lutas com posseiros não indígenas pelas terras e trabalho sob regime de semi-escravidão (PATRIOTA, 2019). Em 1993, a terra indígena foi reconhecida como posse permanente dos Truká pelo governo brasileiro. No entanto, foi apenas em 2002 que a terra foi delimitada. (INSTITUTO SÓCIO AMBIENTAL, 2007). Atualmente, esse grupamento se organiza socialmente através da Associação da Comunidade Indígena do Rio Pequeno- ACIRPE e Associação dos Rizicultores Indígenas Truká- ARITRUKA, sendo suas principais atividades econômicas a agricultura e a pesca (TERRAS INDÍGENAS NO BRASIL, 2020; IBGE- Indígenas, 2022).

Apesar de ser um grupamento isolado, já apresenta sinais antropológicos de maior urbanização, comparado a outras comunidades, com ruas pavimentadas e sob influência de

empreendimentos estruturais de Governo Federal em áreas próximas. Todas essas transformações têm resultado em outros desfechos, como uma maior taxa de mortalidade cardiovascular (BATISTA, 2004; ARMSTRONG et al., 2017; PATRIOTA et al., 2020).

4.4.4 Fulni-ô: Saúde e Meio Ambiente em Perspectiva

A comunidade indígena Fulni-ô, assim como outros povos originários, possui uma relação ancestral com o meio ambiente, baseada em um conhecimento tradicional que vai além do simples extrativismo, incorporando conexões espirituais e práticas de manejo sustentável. No entanto, ao longo dos séculos, essa relação tem sido impactada por fatores externos, como a ocupação territorial, a urbanização e a fragilidade das políticas públicas voltadas para a preservação ambiental e a saúde indígena.

Águas Belas, município localizado no Agreste de Pernambuco, abriga a reserva indígena Fulni-ô, além de assentamentos rurais e comunidades quilombolas. Esse território é historicamente marcado por disputas fundiárias e conflitos relacionados ao direito à terra, que, para os povos indígenas, não deve ser vista como propriedade ou recurso, mas sim como um organismo vivo e essencial à manutenção de suas práticas culturais e de saúde (TAVARES; ANDRADE; PONTES, 2023).

Mesmo com a presença de equipes de saúde voltadas para ações de promoção e prevenção, a assistência ainda é fragmentada e, muitas vezes, ineficaz diante das complexas demandas da comunidade. O sistema tradicional de saúde Fulni-ô, de base xamânica, continua sendo fundamental para o bem-estar da população, tendo como principais figuras os pajés, rezadores e garrafeiros, que utilizam ervas medicinais e práticas ritualísticas, como o Ouricuri, para promover o equilíbrio entre corpo e espírito (SOUZA, 2021).

No entanto, observa-se um processo de desconexão progressiva entre os indígenas e seu bioma, refletido na perda de conhecimento sobre etnoespécies e práticas tradicionais de uso da flora local. Estudos apontam uma redução no compartilhamento intergeracional desse saber, especialmente em áreas antropogênicas e na floresta do Ouricuri, o que compromete a transmissão dos conhecimentos ecológicos ancestrais e afeta diretamente a relação da comunidade com sua própria saúde (ALBUQUERQUE et al., 2011).

Além disso, o avanço da urbanização no entorno da reserva tem gerado impactos ambientais e sociais que afetam diretamente a saúde da população Fulni-ô. O crescimento

demográfico, aliado à falta de infraestrutura básica, tem intensificado injustiças socioambientais, como: aumento da insegurança alimentar; uso de água não tratada e ausência de saneamento básico; precariedade na coleta de resíduos sólidos, agravando a poluição ambiental e aumentando criadouros de focos de mosquito; fragilidade das ações educativas em saúde, comprometendo a prevenção de agravos.

Esses fatores criam um ambiente propício para o aumento da carga de doenças infecciosas e crônicas, incluindo arboviroses, infecções oro-faciais e cutâneas, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral (ARMSTRONG et al., 2017; PEREIRA et al., 2022).

No entanto, a ausência de estudos entomológicos e de vigilância epidemiológica detalhada dificulta o entendimento da dinâmica viral e da distribuição dos vetores hematófagos na região. Até o momento, não há mapeamentos sistemáticos que identifiquem áreas de risco para transmissão de arboviroses, o que compromete a implementação de estratégias eficazes de controle e prevenção dessas doenças.

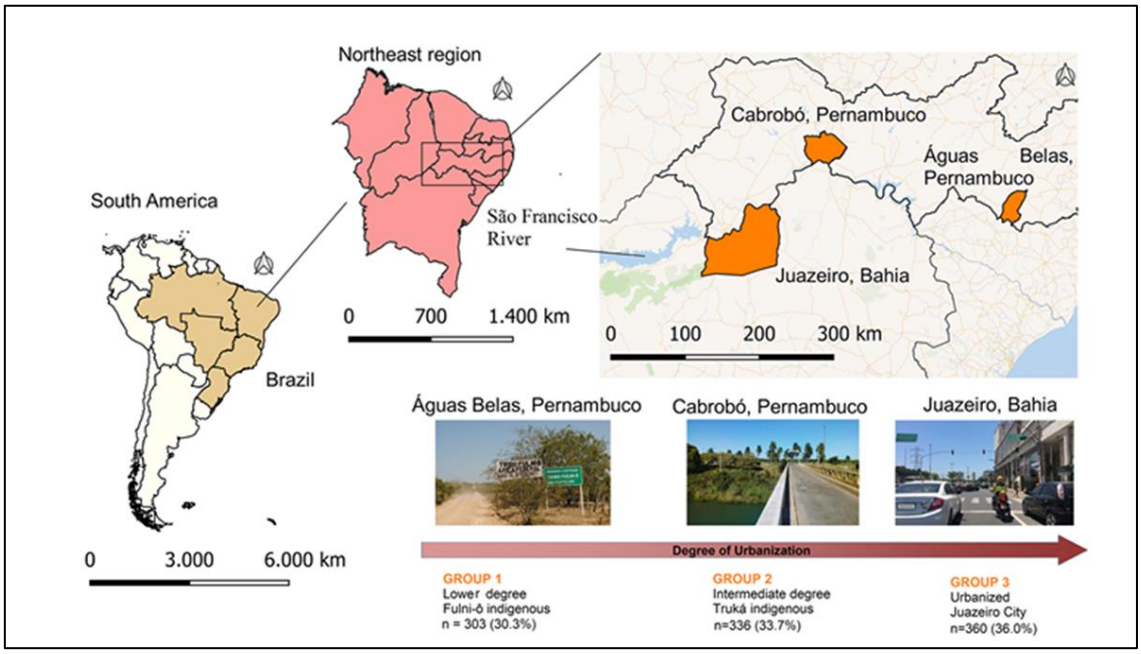
5.0 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Projeto de Aterosclerose em comunidades Indígenas (PAI)

Os produtos desta tese são derivados do Projeto de Aterosclerose em Comunidades Indígenas (PAI), um extenso estudo observacional conduzido inicialmente entre agosto de 2016 e junho de 2017, de acesso a diferentes grupos populacionais com graus de urbanização distintos, incluindo uma comunidade indígena que preserva parte das atividades religiosas, culturais e linguísticas originais (Fulni-ô, localizada às margens do rio Ipanema, na Bacia do São Francisco), outra comunidade mais inserida no contexto da urbanização (Truká, cujo território é atravessado pelo eixo norte do Projeto de Transposição do Rio São Francisco), e um grupo controle não indígena, totalmente urbanizado, a partir de uma área com baixo perfil de migração no município de Juazeiro, Bahia, também às margens do Rio São Francisco (PATRIOTA, 2019).

O estudo, na primeira etapa, incluiu 999 pessoas que vivem em três comunidades na bacia do Rio São Francisco, que foram categorizados com graus diferentes de urbanização (Figura.23): o menor grau de urbanização foi encontrado no Povo Indígena Fulni-ô (n = 303; 30,3%); o grupo indígena Truká apresentou um grau intermediário (n = 336; 33,7%); assim como uma comunidade altamente urbanizada vivendo na cidade de Juazeiro (n = 360; 36,0%), localizada à margem do Rio São Francisco. (ARMSTRONG et al., 2023)

Figura 23. Grupos populacionais estudo PAI



Fonte: ARMSTRONG et al., (2023).

As visitas às comunidades e coletas de dados iniciaram-se em 2016 e 2017 e contou com a participação de cerca de 20 estudantes de graduação e pós-graduação (médicos residentes e mestrandos) da UNIVASF. Todos estudantes receberam treinamento para operacionalizar as ferramentas de registro de informações clínicas para realização de Eletrocardiograma, Espirometria, Índice Tornozelo braquial e uso de software para armazenamento de dados. Os atendimentos eram sempre realizados sob a supervisão do especialista e professores (Figura 24).

Figura 24. Atendimento na comunidade Truká

Fonte: Acervo do autor (2022).

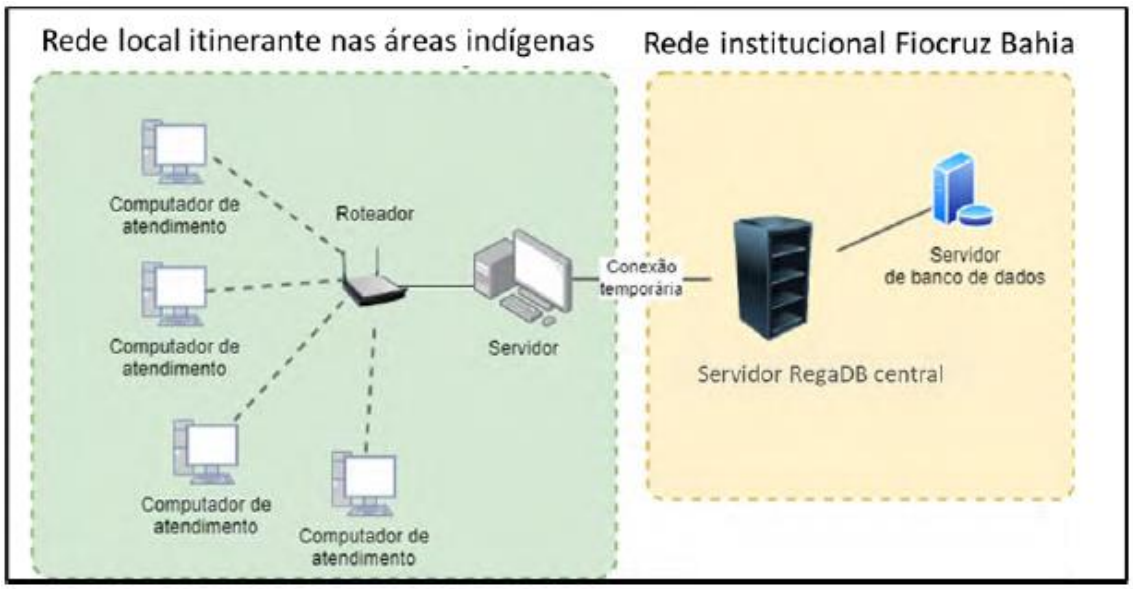
Dentre os profissionais de saúde, participaram médicos especialistas em clínica médica, cardiologistas, hematologistas, neurologistas, endocrinologistas, nefrologistas, além de outros importantes profissionais como fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, biólogos, farmacêuticos. O objetivo principal era identificar o perfil de risco cardiovascular da população indígena na bacia hidrográfica do Rio São Francisco nos estados de Pernambuco e Bahia, buscando determinar os efeitos da urbanização sobre esse grupo populacional.

Para fins de pesquisa, foram incluídos no estudo PAI, das três comunidades, indivíduos de ambos os sexos, de 30 a 70 anos de idade, sem doença cardiovascular conhecida ou insuficiência renal que exija hemodiálise. Todos os indivíduos entraram no estudo

voluntariamente após apresentação do projeto, mediante autorização e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (PATRIOTA, 2019).

Os dados antropométricos, demográficos, clínico-laboratoriais, bem como as informações referentes aos atendimentos do estudo PAI foram inicialmente armazenados e gerenciados pelo *software* livre RegaDB (Rega Institute for Medical Research de Leuven, Bélgica), com suporte do Instituto Gonçalo Moniz; Fundação Oswaldo Cruz (IGM/Fiocruz) como pode ser visualizado na figura 25.

Figura 25. Estrutura utilizada pelo RegaDB adaptado a comunidades indígenas



Fonte: Acervo do autor (2022).

Mais tarde, a partir de 2020/2021, a coleta de informações clínicas e laboratoriais passaram a ser armazenadas pelo Research Eletronic Data Capture (REDCap), plataforma *web* desenvolvida pela Vanderbilt University dos Estados Unidos. Trata-se de um *software* de acesso aberto, de uso amigável, que pode ser acessado a partir de qualquer dispositivo eletrônico (computador, *tablet* ou *smartphone*). Permite ainda o gerenciamento de informações, a validação de dados em tempo real e a criação de banco de dados clínicos de fácil compreensão (REDCap, 2017).

A equipe do Projeto PAI não apenas se preocupava em coletar informações de pesquisa, mas desenvolvia atividades de educação em saúde bucal, saúde da mulher, prevenção de

neoplasia dentre outros. Essas atividades eram desenvolvidas simultaneamente com ações de pesquisa, coordenadas por professores, e profissionais de saúde (Figura 26).

Figura 26. Atividade educativa sobre saúde bucal

Fonte: Acervo do autor (2023).

5.2 Aspectos metodológicos relacionados à Tese

5.2.1 Desenho do estudo

Este estudo adotou uma abordagem de métodos mistos, integrando uma revisão sistemática e 02 estudos descritivos transversais, sendo o primeiro de caráter translacional, realizados com a população indígena Fulni-ô. Além disso, inclui um relato de experiência focado em educação em saúde. Dessa forma, a tese foi estruturada em quatro artigos.

5.2.2 População de estudo

Nos estudos descritivos, as amostras foram compostas por 174 indivíduos adultos da comunidade indígena Fulni-ô, recrutados através de amostragem por conveniência, onde os indivíduos, por livre demanda, buscavam os atendimentos realizados nas escolas, e centros de convivências. Indígenas com insuficiência cardíaca, história de hospitalização por síndrome coronariana aguda ou doença cerebrovascular, hemodiálise, cirurgia por doença cardíaca ou doença arterial periférica e pessoas que não concordaram em participar do estudo foram excluídos. Os indivíduos que não preencheram os critérios de inclusão, mas que apresentavam necessidades de assistência especializada, receberam atendimento pela equipe na própria comunidade, e quando necessário, eram encaminhados para tratamento em serviço médico de alta complexidade (Hospital Universitário e Policlínica da Universidade Federal do Vale do São Francisco-PE).

As análises incluíram todos os indivíduos da comunidade Fulni-ô que realizaram testes sorológicos para dengue, chikungunya e Zika. A análise de biomarcadores cardíacos foi realizada utilizando a técnica Luminex xMAP (perfilamento multi-analítico), enquanto que doença cardíaca subclínica foi avaliada por meio do Strain Longitudinal Global. Ambos os estudos resultaram no mesmo tamanho amostral total de 174 indígenas Fulni-ô; no entanto, as amostras não foram idênticas. Os dois artigos compartilham alguns indivíduos em comum, mas cada um incluiu participantes exclusivos.

5.2.3 Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, número 1.488.268), pela Fundação Nacional do Índio (FUNAI; processo número 08620.028965/2015-66) e pelos líderes indígenas dos grupos participantes. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes de entrar do estudo.

5.3 Etapas da pesquisa:

5.3.1 Etapa 1- Síntese das evidências

Realizou-se uma revisão sistematizada da literatura sobre as complicações cardíacas associadas às arboviroses, com o objetivo de descrever os diferentes comprometimentos cardíacos nas infecções por dengue, chikungunya e Zika. Além disso, foi conduzida uma metanálise de proporção para obter médias ponderadas das incidências e estimar o risco de acometimento cardíaco nesse contexto. Essa etapa resultou no Artigo 01 desta tese

Para estruturar a pergunta de pesquisa foi usada a estratégia PECO, onde P é a população exposta a arbovirose, E refere-se à exposição, ou seja, confirmação de infecção por dengue, chikungunya e/ou Zika, C é a população controle, ou seja, não infectada e O é o desfecho, isto é, doença cardíaca associada à arbovirose (BRASIL, 2022).

a) Estratégia de busca e base de dados

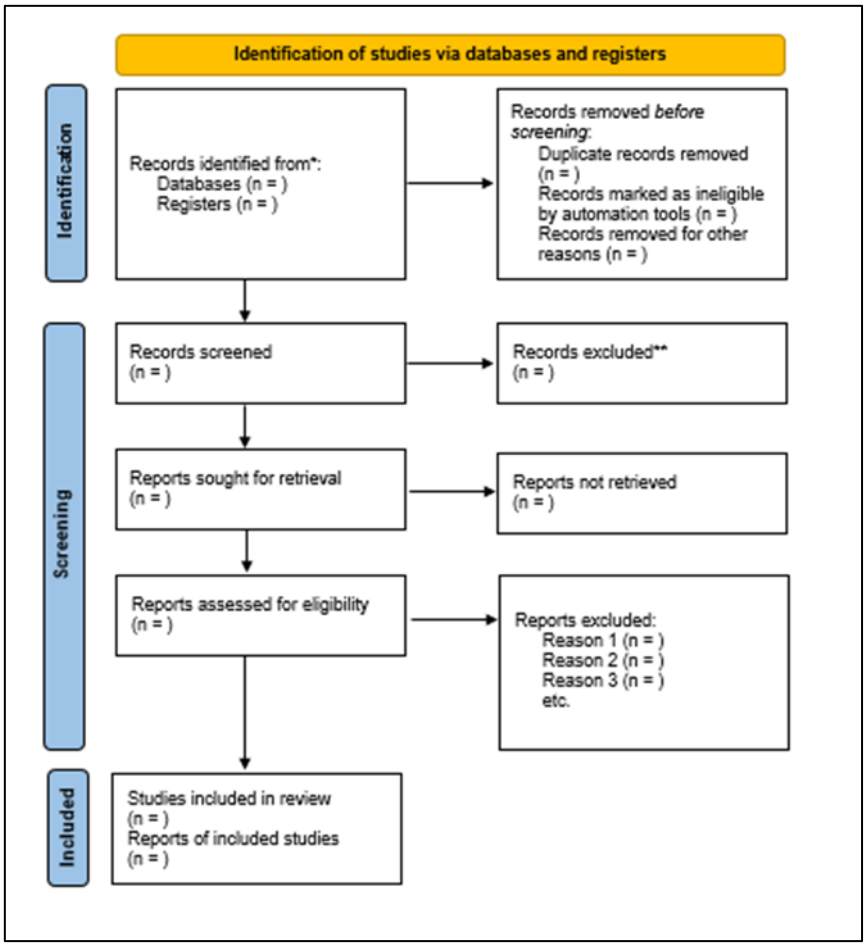
Para busca na literatura foram definidos os seguintes descritores (DeCS/MeSH): *heart disease, heart attack, heart failure, cardiovascular disease, heart, cardiovascular, cardiovascular disease, arboviruses, dengue, denv, chikungunya, chikv, zika e zikv*.

Foram usados então, os operadores booleanos OR e AND e estabelecendo as seguintes estratégias de busca: *(heart OR "heart disease" OR "heart attack" OR "heart failure" OR "cardiovascular disease" OR heart OR cardiovascular OR "cardiovascular disease") AND (arboviruses OR dengue OR denv OR chikungunya OR chikv OR zika OR zikv)*.

Dois revisores independentes (JMN e JRCFR), com expertise, fizeram as buscas de periódicos indexados, usando as seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS, Embase, Scopus e Web of Science até março de 2022.

Para a execução desta revisão, foram seguidas as diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo transparência, reprodutibilidade e qualidade metodológica. O processo de seleção dos estudos está representado no fluxograma apresentado na Figura 27

Figura 27. Fluxograma PRISMA



Fonte: Adaptado de PRISMA, 2020 Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>. Acesso em: 04 out. 2024.

Para auxiliar em todas as etapas da busca, organização dos artigos, retirada de duplicatas, inclusão e exclusão pós leitura de títulos, abstracts e artigo na íntegra, foi usada a ferramenta Start (State of the Art through Systematic Review), versão 2.3.4.2, do Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil (LAPES).

Esta revisão sistemática foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) com o número CRD42020219102.

b) Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os estudos com os seguintes desenhos: caso-controle, coorte, estudos prospectivos e retrospectivos, envolvendo complicações cardíacas na dengue, chikungunya ou Zika. Estudos não originais, revisões, editoriais, resumos, relatos de caso, estudos transversais, teses e dissertações e estudos com modelos animais foram excluídos. Não houve limitação de idioma.

Cada etapa da seleção foi realizada de forma independente por dois revisores. Em casos de discordância, as divergências eram discutidas em conjunto. Caso o consenso não fosse alcançado, a decisão final ficava a cargo de um terceiro revisor.

c) Qualidade dos estudos

Para identificar o nível de concordância entre os autores desta revisão foi utilizado método estatístico kappa. Os níveis de evidência foram atribuídos de acordo com o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2020). A qualidade de cada estudo foi avaliada por meio da Escala de Newcastle–Ottawa (NOS) para estudos longitudinais (LO; MERTZ; LOEB, 2014). A lista de verificação MOOSE (Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology) foi aplicada para avaliar e reduzir o viés da revisão na análise de dados (Anexo A) (STROUP et al., 2008).

O instrumento de qualidade metodológica NOS foi aplicado, e os estudos de coorte foram classificados de acordo com sua metodologia. Três critérios estão incluídos na lista de verificação do NOS: 1- seleção do estudo (máximo de quatro estrelas); 2- comparabilidade (máximo de duas estrelas); 3- avaliação dos desfechos (máximo de três estrelas), com os pesquisadores avaliando cada critério de forma independente (LO et al., 2014). Manuscritos com pontuação acima de seis estrelas na escala NOS foram considerados de boa qualidade e baixo risco de viés; aqueles com seis estrelas foram classificados como de qualidade moderada; e aqueles com cinco estrelas ou menos foram considerados de baixa qualidade e, portanto, estudos com alto risco de viés (Anexo B).

d) Metanálise

Foi conduzida uma metanálise de proporções para avaliar a média agrupada da incidência de envolvimento cardíaco em pacientes com Febre da dengue e chikungunya. Os resultados foram apresentados como proporções agrupadas (%) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O possível viés de publicação em relação à incidência de envolvimento cardíaco em pacientes com arboviroses foi avaliado utilizando os testes de Begg e Egger, combinados com um gráfico de funil. Além disso, foi utilizado o método de Trim e Fill para tentar corrigir o viés de publicação, quando necessário (ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S.; RODRIGUES, D. S, 2020).

Para evitar conclusões equivocadas, utilizou-se o método de Freeman-Tukey de dupla arco seno para estabilizar a variância, uma técnica amplamente empregada em metanálises de proporções. Esse método é particularmente útil para lidar com proporções heterogêneas, que

podem apresentar alta variabilidade e distorcer os resultados estatísticos. Ao transformar os dados, a técnica melhora a homogeneidade das variâncias entre os estudos incluídos, garantindo uma interpretação mais precisa e confiável das estimativas agrupadas (STERNE et al., 2011). A heterogeneidade e a consistência foram avaliadas por meio do teste Q de Cochran e do índice I^2. A magnitude da heterogeneidade foi testada pelo método I^2, apresentada em valores percentuais da variância, variando de 0% a 100%, considerando-se valores acima de 50% como heterogeneidade substancial e acima de 70% como alta heterogeneidade (BORENSTEIN, et al, 2017). A metanálise de subgrupos foi utilizada para avaliar possíveis fontes de heterogeneidade: faixa etária, continente e país do estudo. A meta-regressão, quando aplicável, foi realizada utilizando análise de efeitos aleatórios nas covariáveis. Nessas análises, valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos (BORENSTEIN, et al, 2017).

A definição dos estudos incluídos na metanálise se deu conforme o risco de viés, ou seja, baixo risco pela Escala de Newcastle–Ottawa (NOS≥6), e/ou de acordo com a quantidade de estudos primários disponíveis, conforme decisão dos autores.

5.3.2 Etapa 2- Estudo observacional descritivo

Realizou-se estudo observacional, descritivo, transversal de caráter translacional, com 174 indígenas Fulni-ô, com objetivo de:

- Descrever o comportamento das citocinas e biomarcadores cardíacos na população indígena Fulni-ô, exposta às arboviroses (dengue, chikungunya e Zika), e suas relações com características clínicas, demográficas e antropométricas.

Os dados clínicos, demográficos e antropométricos foram colhidos entre 2016 e 2017, bem como foram realizadas coletas de material biológico, obedecendo os princípios das boas práticas (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2023). A amostras foram devidamente processadas, identificadas e armazenadas no Instituto Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz-Salvador, Bahia e Laboratório de Análises Clínicas (LPC)- Salvador, Bahia. Para as pesquisas desta tese, foram elaborados formulários próprios para extração e armazenamento de dados (Anexo C).

a) Dados clínicos e antropométricos

Dados sobre idade, sexo, peso e índice de massa corporal (IMC) foram coletados da comunidade indígena Fulni-ô utilizando o protocolo de pesquisa do PAI. A classificação do IMC seguiu os padrões da Organização Mundial da Saúde: baixo peso (< 18,5), normal (18,5-24,9), sobrepeso (25-29,9) e obesidade (≥ 30) (ORGANIZAÇAO MUNDIAL DE SAÚDE, 2021). Os participantes foram classificados como portadores de hipertensão artéria sistêmica se apresentavam diagnóstico prévio de hipertensão, uso de medicação anti-hipertensiva ou medidas de pressão elevadas. A pressão arterial foi medida três vezes utilizando o monitor Omron® BP785 IntelliSense®, conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de medicação para hipertensão (MALAQUIAS et al., 2016). O diabetes foi identificado por um nível de HbA1c de 6,5% ou superior ou pelo uso de medicação para diabetes (GOMES et al, 2023). A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada utilizando a equação CKD-EPI para creatinina, excluindo a variável raça (INKER et al., 2021). Os participantes foram classificados em seis categorias: G1—Normal/alta (≥90 mL/min/1,73 m²), G2—Levemente diminuída (60–89 mL/min/1,73 m²), G3a—Levemente a moderadamente diminuída (45–59 mL/min/1,73 m²), G3b—Moderadamente a severamente diminuída (30–44 mL/min/1,73 m²), G4—Severamente diminuída (15–29 mL/min/1,73 m²), e G5—Falência renal (<15 mL/min/1,73 m²) (INKER et al., 2021).

b) Amostra biológicas para sorologias

A coleta de sangue periférico foi realizada por venopunção na fossa antecubital direita ou esquerda. Após a devida antissepsia, 5 a 10 ml de sangue venoso foram coletados e transportados em caixas refrigeradas a 2 a 8 ˚C. O soro foi então centrifugado em tubos Eppendorf de 1,5 ml e armazenado entre −20 e −70 ˚C. Essas amostras foram armazenadas no Instituto Gonçalo Moniz, FIOCRUZ Bahia, e no Laboratório de Análises Clínicas, LPC, Salvador, Bahia.

Os testes sorológicos para dengue, chikungunya e Zika IgG/IgM por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da Euromimmun (código: EI 293a-9601G) foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Valores com um índice relativo ≥ 1,1 foram considerados positivos. Valores ≥ 0,8 e < 1,1 foram considerados como limítrofes, e valores < 0,8 foram considerados negativos. Para investigar a soroprevalência do ZIKV (anti-IgG ZIKV), o fabricante utilizou a proteína não estrutural NS1 para reduzir reações cruzadas.

É recomendado um ponto de corte de 20 RU/ml (EUROIMMUN, 2017). Em relação à precisão do teste utilizado, o ensaio EuroImmun anti-CHIKV ELISA IgG (EUROIMMUN AG, Lübeck, Alemanha) mostrou 95,4% de sensibilidade e 100% de especificidade em estudos de validação em outra população específica, em estudos anteriores (LITZBA et al., 2008).

c) Amostra biológica para biomarcadores cardíacos

Os marcadores de lesão cardíaca foram avaliados usando o kit Cardiac Disease 9-Plex Human ProcartaPlex™ (EPX090-15809-901), ao analisar nove biomarcadores proteicos: Cardiotrofina 1-CT-1, Fator de crescimento e diferenciação celular 15-GDF15, Desidrogenase Láctica B-LDH-B, Proteína de Ligação a Ácidos Graxos 3-FABP3, Mioglobina, N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B-NT-ProBNP, Troponina citoplasmática I-cTnI, Big Endotelina 1-Big ET1 e Creatina Quinase fração MB-CKMB, realizado através da tecnologia Luminex xMAP (perfilamento multi-analítico), que utiliza esferas de captura tingidas diferencialmente para cada alvo em um ensaio multiplex semelhante ao ELISA. Os imunoensaios ProcartaPlex permitem a análise simultânea de múltiplas proteínas em uma única amostra, fornecendo um método eficiente e preciso para detectar citocinas e biomarcadores cardíacos (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2023).

5.3.3 Etapa 3- Estudo observacional descritivo

Realizou-se estudo observacional, transversal, descritivo, com 174 indígenas Fulni-ô, de 30 a 70 anos, com objetivo de:

- Analisar as relações entre a disfunção miocárdica subclínica, avaliada pelo Strain Longitudinal Global (GLS), e a exposição às arboviroses (dengue, chikungunya e Zika), e suas associações com fatores clínicos, demográficos e antropométricos.

Nesta etapa da pesquisa, visando atender aos objetivos da tese, o estudo foi conduzido exclusivamente com a comunidade indígena Fulni-ô. Essa escolha se justifica pelo fato de que, nessa população, foi possível realizar um levantamento sorológico para arboviroses, avaliar a função cardíaca por um método de alta sensibilidade e analisar biomarcadores cardíacos, permitindo uma abordagem mais abrangente e detalhada da relação entre infecção viral e saúde cardiovascular. Os dados clínicos, demográficos e antropométricos foram colhidos entre 2016 e 2017, bem como foram realizadas coletas de material biológico, obedecendo os princípios das

boas práticas (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2023). A amostras foram devidamente processadas, identificadas e armazenadas no Instituto Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz- Salvador, Bahia e Laboratório de Análises Clínicas (LPC)- Salvador, Bahia. Para as pesquisas desta tese, foram elaborados formulários próprios para extração e armazenamento de dados (Anexo D).

a) Dados clínicos e antropométricos

Dados sobre idade, sexo, peso e índice de massa corporal (IMC) foram coletados da comunidade indígena Fulni-ô utilizando o protocolo de pesquisa PAI. A classificação do IMC seguiu os padrões da Organização Mundial da Saúde: baixo peso (< 18,5 kg/m2), normal (18,5-24,9), sobrepeso (25-29,9) e obesidade (≥ 30) (ORGANIZAÇAO MUNDIAL DE SAÚDE, 2021). Os participantes foram classificados como portadores de hipertensão arterial sistêmica se apresentavam diagnóstico prévio de hipertensão, uso de medicação anti hipertensiva ou medidas de pressão elevadas. A pressão arterial foi medida três vezes utilizando o monitor Omron® BP785 IntelliSense®, conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de medicação para hipertensão (MALAQUIAS et al., 2016). O diabetes foi identificado por um nível de HbA1c de 6,5% ou superior ou pelo uso de medicação para diabetes (GOMES et al, 2023).

b) Amostra biológicas para sorologias

A coleta de sangue periférico foi realizada por venopunção na fossa antecubital direita ou esquerda. Após a devida antissepsia, 5 a 10 ml de sangue venoso foram coletados e transportados em caixas refrigeradas a 2 a 8 ˚C. O soro foi então centrifugado em tubos Eppendorf de 1,5 ml e armazenado entre −20 e −70 ˚C. Essas amostras foram armazenadas no Instituto Gonçalo Moniz, FIOCRUZ Bahia, e no Laboratório de Análises Clínicas, LPC, Salvador, Bahia.

Os testes sorológicos para dengue, chikungunya e Zika IgG/IgM por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da Euromimmun (código: EI 293a-9601G) foram realizados de acordo com as instruções do fabricante. Valores com um índice relativo ≥ 1,1 foram considerados positivos. Valores ≥ 0,8 e < 1,1 foram considerados como limítrofes, e

valores < 0,8 foram considerados negativos. Nesta pesquisa, foram considerados apenas os valores positivos e negativos. Para investigar a soroprevalência do ZIKV (anti-IgG ZIKV), o fabricante utilizou a proteína não estrutural NS1 para reduzir reações cruzadas. É recomendado um ponto de corte de 20 RU/ml (EUROIMMUN, 2017). Em relação à precisão do teste utilizado, o ensaio EuroImmun anti-CHIKV ELISA IgG (EUROIMMUN AG, Lübeck, Alemanha) mostrou 95,4% de sensibilidade e 100% de especificidade em estudos de validação em outra população específica, em estudos anteriores (LITZBA et al., 2008).

c) *Speckle Tracking echocardiography*

As imagens do protocolo ecocardiográfico foram adquiridas por um cardiologista experiente, treinado especificamente em ecocardiografia, utilizando o GE Vivid Q Portable Scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA) na comunidade indígena. As leituras das imagens foram realizadas offline por um único leitor experiente, cegado quanto ao status sorológico para arboviroses dos participantes, garantindo imparcialidade na análise.

A aquisição e a interpretação das imagens por rastreamento de manchas (speckle-tracking) seguiram um protocolo padronizado, semelhante ao utilizado no estudo CARDIA (ARMSTRONG et al., 2015). As análises foram conduzidas no software TOMTEC-ARENA Imaging Systems GmbH (RN: 10216710392), amplamente reconhecido pela sua precisão e viabilidade na avaliação de strain longitudinal (TSANG et al., 2016).

Foram obtidas as visões apicais padrão de quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras, além das visões paraesternal de eixo longo e paraesternal de eixo curto (abrangendo as regiões da área mitral, músculos papilares e ápice). Garantiu-se uma taxa de quadros superior a 40 fps e a captura de três ciclos cardíacos consecutivos, seguindo as recomendações para análise de deformação miocárdica.

A análise cega foi utilizada para calcular o Global Longitudinal Strain (GLS) e a média da deformação longitudinal das avaliações de duas, três e quatro câmaras (LANG, et al., 2015). Seis segmentos da parede miocárdica (inferosseptal, anterolateral, anterior, inferior, anterosseptal e inferolateral) foram examinados, resultando em um total de 18 segmentos. Se necessário, a área de interesse foi reajustada manualmente. Se o rastreamento ainda precisasse ser melhorado, o segmento em questão era excluído. Adotamos a terminologia 'GLS inferior', referindo-se a valores que são menos negativos, expressando assim um menor encurtamento sistólico. Com base nas recomendações atuais da Sociedade Americana de Ecocardiografia e

da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular em adultos, GLS < 20% foi considerado anormal (LANG, et al., 2015).

5.3.4 Etapa 4- Relato de experiência- análise crítico-reflexiva

Como resultado complementar desta tese, fruto das visitas regulares às comunidades indígenas e das atividades de pesquisa e assistência desenvolvidas por profissionais e estudantes da área da saúde, foi elaborado um quarto produto.

Trata-se de relato de experiência crítico-reflexivo sobre aspectos práticos vivenciados por agentes comunitários de saúde e estudantes de medicina no uso da tecnologia digital para coleta, armazenamento e compartilhamento de dados, inclusive, exames laboratoriais. Esses dados estão relacionados a ações de assistência à saúde da população indígena Truká, a fim de identificar o papel dessa ferramenta no registro e na transmissão das informações clínico-epidemiológicas, bem como descrever o impacto na assistência à comunidade, a partir de relatos experienciados, e fazer uma análise teórico-interpretativa. Elaborou-se este relato com base nas atividades desenvolvidas pelo Projeto de Aterosclerose em Indígenas (PAI), que atua na assistência e pesquisa voltadas às populações indígenas do Nordeste brasileiro, no período compreendido entre outubro 2021 e fevereiro 2022

O instrumento utilizado foi uma entrevista com questionário semiestruturado, contendo nove perguntas com abordagem construtivista, permitindo livre expressão de opiniões. As entrevistas foram gravadas em áudio, transcritas e analisadas segundo a análise de conteúdo de Laurence Bardin, com as etapas de pré-análise, codificação indutiva e categorização semântica. A categorização seguiu princípios como pertinência, exaustividade, objetividade e exclusividade (BARDIN, et al. 2016). O software ATLAS.ti 22 Desktop foi utilizado como ferramenta auxiliar para organizar e gerenciar os dados textuais e multimídia.

5.4 Análise Estatística

Na metodologia da tese, na primeira etapa foi realizada uma metanálise de frequência, onde se adotou um modelo de efeitos aleatórios. Para evitar conclusões equivocadas, utilizou-se o método de Freeman-Tukey de dupla arco seno para estabilizar a variância, uma técnica amplamente empregada em metanálises de proporções. A heterogeneidade e a consistência foram avaliadas por meio do teste Q de Cochran e do índice I^2, que avaliou a magnitude da heterogeneidade. A meta-regressão, quando aplicável, foi realizada utilizando análise de efeitos

aleatórios nas covariáveis. Nessas análises, valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos (BORENSTEIN, et al, 2017).

Quanto aos estudos da segunda e terceira etapas (estudos observacionais, transversais, descritivos), as análises foram conduzidas de forma detalhada para assegurar a robustez dos resultados. Inicialmente, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis contínuas em ambos os artigos, garantindo a adequação dos testes subsequentes. As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e intervalos interquartis, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais. Para a comparação de variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado, sendo que, em alguns casos, aplicou-se a regressão logística para calcular razões de chances, ajustadas para idade e índice de massa corporal (IMC). O teste de Mann-Whitney U foi empregado para avaliar diferenças em variáveis contínuas entre grupos, particularmente quando a distribuição não era normal. Além disso, nos modelos de regressão linear, aplicados no segundo artigo, foram avaliadas associações entre o status sorológico para arbovírus e biomarcadores inflamatórios e cardíacos, ajustando-se para possíveis fatores de confusão, como idade, sexo, obesidade. No terceiro artigo, utilizou-se um modelo linear generalizado para identificar fatores associados à variação na média do *Strain* Longitudinal Global (GLS), incorporando variáveis como idade, sexo, obesidade e hipertensão. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software JASP, nas versões 0.3.18 e 0.16.1, adotando um nível de significância de 5% e intervalos de confiança de 95%.

Por fim, realizou-se uma análise de conteúdo, usando a metodologia de Laurence Bardin para produzir o relato de experiência, usando o software ATLAS.ti 22 Desktop.

CAPÍTULO 1

Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jandir Mendonça Nicacio

Orlando Vieira Gomes

Rodrigo Feliciano do Carmo

Sávio Luiz Pereira Nunes

José Roberto Coelho Ferreira Rocha

Carlos Dornels Freire de Souza

Rafael Freitas de Oliveira Franca

Ricardo Khouri

Manoel Barral-Netto

Anderson da Costa Armstrong

Artigo publicado na *Viruses*

https://doi.org/10.3390/v14091988

(FI: 4.7; Qualis A2)

viruses

MDPI

Systematic Review

Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jandir Mendonça Nicacio [2,2,*,†], Orlando Vieira Gomes [1,2,*,†], Rodrigo Feliciano do Carmo [3,4], Sávio Luiz Pereira Nunes [4], José Roberto Coelho Ferreira Rocha [1], Carlos Dornels Freire de Souza [1,2], Rafael Freitas de Oliveira Franca [5], Ricardo Khouri [6,7,8], Manoel Barral-Netto [6,7,9] and Anderson da Costa Armstrong [1,2,*,†]

check for updates

Citation: Nicacio, J.M.; Gomes, O.V.; Carmo, R.F.d.; Nunes, S.L.P.; Rocha, J.R.C.F.; Souza, C.D.F.d.; Franca, R.F.d.O.; Khouri, R.; Barral-Netto, M.; Armstrong, A.d.C. Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses* **2022**, *14*, 1988. https://doi.org/10.3390/ v14091988

Academic Editor: Eric O. Freed

Received: 22 July 2022
Accepted: 6 September 2022
Published: 8 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

[1] Faculty of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco—UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil

[2] Postgraduate Program in Human Ecology and Socio-Environmental Management, Bahia State University—UNEB, Juazeiro 48904-711, BA, Brazil

[3] College of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Vale do São Francisco—UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil

[4] Postgraduate Program in Applied Cellular and Molecular Biology, University of Pernambuco—UPE, Recife 50100-010, PE, Brazil

[5] Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Institute Aggeu Magalhães, Recife 50740-465, PE, Brazil

[6] Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Institute Gonçalo Moniz, Salvador 40296-710, BA, Brazil

[7] Department of Medicine, Federal University of Bahia—UFBA, Salvador 40110-909, BA, Brazil

[8] Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium

[9] Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Investigação em Imunologia, University of São Paulo, São Paulo 05347-902, SP, Brazil

* Correspondence: jandir.nicacio@univasf.edu.br (J.M.N.); orlando.gomes@univasf.edu.br (O.V.G.); anderson.armstrong@univasf.edu.br (A.d.C.A.)

† Current address: Department of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco—UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil.

Abstract: Dengue fever, chikungunya, and zika are highly prevalent arboviruses transmitted by hematophagous arthropods, with a widely neglected impact in developing countries. These diseases cause acute illness in diverse populations, as well as potential cardiovascular complications. A systematic review was carried out to investigate the burden of cardiac involvement related to these arboviruses. Multiple databases were searched for articles that investigated the association of cardiovascular diseases with arboviruses, published up to March 2022. Relevant articles were selected and rated by two independent reviewers. Proportion meta-analysis was applied to assess the frequency-weighted mean of the cardiovascular findings. A total of 42 articles were selected (n = 76,678 individuals), with 17 manuscripts on dengue and 6 manuscripts on chikungunya undergoing meta-analysis. The global pooled incidence of cardiac events in dengue fever using a meta-analysis was 27.21% (95% CI 20.21–34.83; I^2 = 94%). The higher incidence of dengue-related myocarditis was found in the population younger than 20 years old (33.85%; 95% CI 0.00–89.20; I^2 = 99%). Considering the studies on chikungunya (n = 372), the global pooled incidence of cardiac involvement using a meta-analysis was 32.81% (95% CI 09.58–61.49, I^2 = 96%). Two Zika studies were included that examined cases of infection by vertical transmission in Brazil, finding everything from structural changes to changes in heart rate variability that increase the risk of sudden death. In conclusion, cardiac involvement in arboviruses is not uncommon, especially in dengue fever.

2 . Introduction

Dengue fever, chikungunya, and Zika are a group of acute febrile viral diseases transmitted by hematophagous arthropods that have afflicted diverse populations for decades, with the first descriptions of isolated urban outbreaks before 1960 [1,2]. Throughout history,

Keywords: arboviruses; cardiac involvement; dengue; chikungunya; zika

Viruses **2022**, *14*, 1988. https://doi.org/10.3390/v14091988 https://www.mdpi.com/journal/viruses

these viruses have circulated in enzootic cycles, coexisting among wild animals and arthropod vectors in forests. However, epizootic cycles have become more frequent, affecting domestic animals, peridomestic vectors, and humans [3,4]. These viruses are transmitted to human hosts through the bite of infected female *Aedes* (*A.*) spp. mosquitoes, specifically *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, which have different geographic distribution [5,6]. Population growth, climate change, accelerated destruction of biomes, and urbanization has contributed to virus spreading, setting these diseases permanently in the urban environment with devastating consequences on the affected population [2,3,7].

The dengue virus (DENV), responsible for dengue fever, is the most globalized arbovirus, with dramatic growth over the last 50 years. Before 1970, it was restricted to as few as five countries. Currently, about half of the world's population is at risk of dengue infection, with estimates of 400 million people infected and 22,000 deaths annually [8,9]. Although the majority of infected individuals are asymptomatic or experience only a benign febrile illness, a minority of the individuals develop a life-threatening syndrome, known as severe dengue or dengue hemorrhagic fever. Among the symptomatic dengue cases, most of the infections lead to a self-limited acute febrile disease that lasts 1 to 2 weeks; however, a small proportion of the cases may evolve to the more severe disease. During the acute phase of the disease, nonspecific symptoms are commonly reported, including myalgia, arthralgia, headache, rash, nausea, and vomiting. Minor hemorrhagic manifestations such as petechiae and epistaxis may also occur. As described here, dengue disease manifestations are diverse. Thus, in 2014, the World Health Organization updated the clinical classification of dengue fever as follows: dengue without alarm signs, dengue with alarm signs, and severe dengue [10,11]. Severe dengue is defined by the presence of one or more of the following signs: plasma leakage that may lead to shock (dengue shock) and/or fluid accumulation with or without respiratory distress, and/or severe bleeding, and/or severe organ impairment. In severe dengue, specific organ impairment can occur without shock or any other features of severe dengue. A minority of these cases can progress to severe atypical manifestations such as encephalopathy, encephalitis, fulminant hepatitis, and myocarditis. Progression to severe dengue commonly occurs after the febrile phase, between days 4 and 6 of illness and may be fatal [3,12].

The chikungunya virus (CHIKV) is a mosquito-transmitted alphavirus that causes acute fever and acute and chronic musculoskeletal pain in humans. The virus was first described during the early 1950s in the Makonde Plateau, Newalla District, in the southern province of Tanzania [13]. Nowadays, CHIKV outbreaks are reported mainly in Asia and the Americas; Brazil being the most affected country in the Americas [14]. A chikungunya infection is characterized by a high attack rate that can reach 70%. The disease is most often characterized by an acute onset of fever (typically > 39 °C); other symptoms such as arthralgia, headache, myalgia, maculopapular rash, back pain, low back pain, and edema of the extremities are frequently reported. Unlike other arboviral diseases, this arbovirus infection is very symptomatic in most people, especially in the acute phase, but may also be symptomatic in the subacute and chronic phases, especially with joint manifestations. [15]. However, polyarthralgia is recurrent in 30–40% of infected individuals and may persist for years, especially in the elderly and patients with comorbidities [6,16–18]. Following infection, CHIKV replicates in the skin and then disseminates to the liver and joints. Moreover, samples from CHIKV-infected patients with myositic syndrome showed the presence of CHIKV antigens in skeletal muscle satellite cells [19]. Atypical manifestations are extra-articular and can affect any age group. Among these manifestations, neurologic complications such as encephalitis, meningitis, and Guillain–Barré syndrome, and cardiac complications such as arrhythmias, pericarditis, and myocarditis stand out. However, other manifestations may also occur, such as changes in the gastrointestinal tract, liver, kidneys, vesiculobullous skin lesions, and hematologic cells [15,16,20]. Detection of viral RNA in cerebrospinal fluid (CSF) samples of patients presenting neurological

diseases reinforced the findings that the CHIKV infection is associated with Central nervous system (CNS) commitment [21].

The Zika virus (ZIKV) is a flavivirus, with contemporary outbreaks first recorded in 2007 in Oceania [22]. With the appearance of microcephaly in neonates in 2016 in Brazil, it has become, according to the World Health Organization, a "public health emergency of international concern". By 2019, nearly 90 countries in various world regions had recorded autochthonous transmission of the Zika virus [23]. ZIKV commonly reported symptoms include rash, low grade fever (37.4 °C–38.0 °C), arthralgia, myalgia, fatigue, headache, and conjunctivitis. The most prominent clinical manifestation of ZIKV is microcephaly, a condition defined by an occipital-frontal head circumference (OFD) two standard deviations (SD) smaller than the average expected for age, gender, and population that was recently associated with a prenatal ZIKV infection [24]. Severe neurologic sequelae have also been described in adults, including meningitis, meningoencephalitis, and Guillain–Barre syndrome [25]. In addition, atypical and severe clinical manifestations may occur with myocarditis, pericarditis, heart failure, and arrhythmias such as atrial fibrillation, which are often underdiagnosed and increase mortality, especially in outbreak areas [26].

Despite international collaborative initiatives to contain neglected tropical diseases, there has been an apparent increase in the number of cases worldwide [27]. In Brazil alone, from January to May 2022, dengue, chikungunya, and Zika incidences increased more than 150%, 74%, and 214%, respectively, when compared to the same period in 2021 [28]. The increase in arbovirus infections generates a greater risk of complications or severe disease, especially in older populations and those with comorbidities [29,30]. Although reports exist showing severe cardiac abnormalities related to arbovirus infections, their actual frequency is still poorly known and varies by study [30–32]. This study aimed to carry out a systematic review of the literature regarding arbovirus-related cardiac complications, describing cardiac involvement in dengue, chikungunya, and Zika virus infections. In addition, a meta-analysis was performed to describe the incidence and estimate the risk of cardiac involvement in dengue fever.

2. Materials and Methods

2.1. Search Strategy

The systematic search was conducted in MEDLINE/PubMed, LILACS, Embase, Scopus and Web of Science, using MeSH and Entrees terms for PubMed and Embase, and DeCS (Health Sciences Descriptors) for the other databases. Two independent reviewers (JMN and JRCFR) with expertise in the topic performed the search on 1 March 2022, with the following strategy: (heart OR "heart disease" OR "heart attack" OR "heart failure" OR "cardiovascular disease" OR heart OR cardiovascular OR "cardiovascular disease") AND (arboviruses OR dengue OR denv OR chikungunya OR chikv OR zika OR zikv). The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement was used to conduct and report this systematic review (PRISMA, 2009). The studies were also selected using StArt (State of the Art through Systematic Review) computer software, version 2.3.4.2, from the Software Engineering Research Laboratory of the Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil (LAPES). This systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) as CRD42020219102.

2.2. Study Selection

Distinct study designs (case-control, cohort, prospective, and retrospective studies) involving cardiac complications in dengue, chikungunya, or Zika were selected. Nonoriginal studies, reviews, editorials, abstracts, case reports, and animal model studies were excluded. There was no language limitation.

For study selection, two phases were considered: the first consisted of reading the titles and abstracts. After this phase, the selected full manuscripts were obtained for reading. Two independent reviewers performed both phases. Discrepancies in both phases were resolved through discussion between the reviewers or by a third reviewer (SLPN). The original study

investigators were contacted to clarify data when necessary. Any disagreements about study inclusion were resolved by consensus or arbitration by a third reviewer (SLPN).

The methodological quality instrument NOS was applied and cohort studies were classified according to their methodology. Three criteria are included in the NOS checklist: study selection (maximum 4 stars), comparability (maximum 2 stars), and assessment of outcome (maximum 3 stars), with researchers rating each criterion independently [33]. Manuscripts above six stars were considered good quality and low risk of bias; those with six stars were considered moderate quality; and those with five stars or less were considered low quality and, therefore, high risk of bias studies (Supplementary Table S1).

2.3. Data Collection and Extraction

After the final selection of the research articles, a form was created during a meeting between the researchers to extract the data from the selected studies for subsequent analysis of the results and discussion. Data were extracted based on patient characteristics, age group, sex, clinical classification of arboviruses, cardiac involvement, cardiac tests performed, comorbidities, study quality, and inclusion and exclusion criteria. The agreement was quantified by the kappa statistical method [34]. Levels of evidence were attributed according to the Oxford Centre for evidence-based medicine [35,36]. The quality of each study was assessed with the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) [33]. The Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) checklist was applied to assess and reduce bias in the data analysis [35].

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the software RStudio, version 4.2.0, 2022.02.2+485 (Boston, MA, USA), Open Source License, using the meta package (General Package for Meta-Analysis, 2022). Due to methodological limitations and the low number of included manuscripts, meta-analysis was not performed for the studies on chikungunya and Zika.
We conducted a meta-analysis of proportions to assess the global incidence of cardiac involvement in patients with dengue fever. The results were presented as pooled proportions (%) with a 95% confidence interval (CI). Possible publication bias regarding the incidence of cardiac involvement in patients with arboviruses was evaluated using Begg's and Egger's tests combined with a funnel plot [37].

To prevent misleading conclusions, the Freeman–Tukey double arcsine method was used to stabilize the variance [38]. Heterogeneity and consistency were evaluated using Cochran's Q test and I^2 statistics. The magnitude of heterogeneity was tested by the I^2 method, presented in percentage values of the variance, ranging from 0% to 100%, and observing the actual size effect from all studies considering values above 50% as substantial heterogeneity and values above 70% as high heterogeneity [39,40]. Subgroup meta-analysis was used to assess possible sources of heterogeneity: age group, continent, and study country. Meta-regression, when applicable, was performed using random effects analysis on covariates. In these analyses, *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Of the 4209 publications identified using the search strategies described above, 42 articles were selected after meeting the inclusion criteria. The verification of cited articles and citation of included articles yielded nine relevant observational, prospective, and retrospective descriptive studies [41–49]. The study selection flowchart for the different phases of the systematic review is displayed in Figure 1.

After applying the inclusion and the exclusion criteria, we included 42 studies, distributed as follows: 34 articles on dengue [31,41–73]; 6 studies on chikungunya [32,74–78]; and 2 on Zika [79,80]. Two studies used a control group of people exposed to arboviruses [32,47]. The kappa

test showed high reliability between reviewers (k = 0.886, *p* = 0.00), with an agreement percentual of 94.3% [33,81].

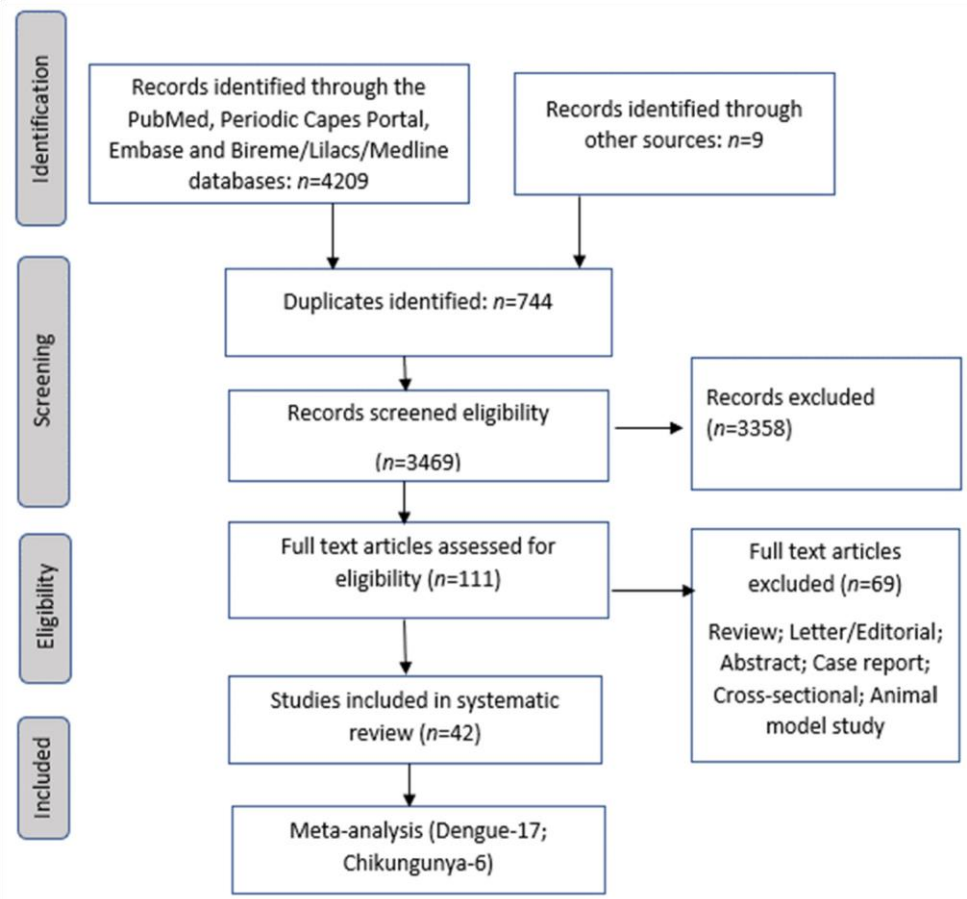


Figure 1. Flowchart of study selection for inclusion in the literature review.

3.1. Study Quality

A total of 52% of the studies (22 studies) presented acceptable methodological quality. Regarding the level of evidence, as these are cohort studies, the level of evidence was considered IIb [34]. Observational prospective studies on dengue that presented appropriate data (similar methodological designs) were included in the meta-analysis. It was impossible to perform a meta-analysis for the studies on Zika. No apparent asymmetry in the funnel plot was observed and the absence of evidence of suspected publication bias was supported by Begg's statistical test (p = 0.423). Asymmetry in the funnel plot was observed by Egger's statistical test (p = 0.001). A funnel plot was generated for the results with data from 34 studies on dengue, applying adjustment by the trim-and-fill method to assess the possible publication bias (Supplementary Figures S1 and S2).

3.2. Data Synthesis

A total of 42 articles were selected, resulting in 76,678 individuals exposed to arboviruses; 76,188 were infected by dengue, 372 by chikungunya, and 118 by Zika. The majority of the study participants (51%) were males. Only two manuscripts were published in Spanish, all others in English.

Among the 34 manuscripts on dengue, 32 were prospective studies and 2 were retrospective. As for the six articles on chikungunya, three was prospective and the other three were retrospective. There were only two Zika studies, one retrospective and one prospective. The majority of the studies came from the continent of Asia, with 13 from India, 6 from Thailand, 3 from Sri Lanka, 3 from Taiwan, and 1 from each of the following countries: China, Vietnam,

Pakistan, Indonesia. There were also two manuscripts from Colombia, four from Brazil, and one article from each of the following countries: France, Paraguay, Cuba, French Guiana, Puerto Rico, and Guadalupe (Table 1).

Table 1. Summary of the included studies.

First Author Year Journal	Country /Region	Type of Study Follow Up	Study Group(*n*) Age/Sex(M/F)	Cardiovascular Findings	Severity Arboviruses (WHO)	Cardiac Involvement (*n*) Comorbidities
			DENGUE			
Wali et al., 1998 [70] International Journal of Cardiology	India	Observational study, prospective Follow-up: 3 weeks	*n*: 17 M: 12/F: 5 Mean age: 29.7 yrs	EF 33–44%: 7 EF 41–50%: 9 Sinus bradycardia: 3	DSS-8 DHF-9 WHO, 1997	*n*: 16 Related to gravity Comorbidities: not reported
Kabra et al., 1998 [46] The National Medical Journal of India	India	Prospective observational study Follow-up: 2 months	*n*: 54 Mean age: 6.3 yrs M: 22/F: 32	EF # < 50%: 9 (EF 35–50%: 7 EF < 35%: 2) First degree atrioventricular block: 1	Dengue fever, dengue, DHF *, and DSS ** WHO, 1986	*n*: 9 Not related severity Comorbidities: not reported
Khongphatthanaythin et al., 2003 [62] Intensive Care Med	Thailand	Prospective observational study Follow-up 2 weeks	*n*: 24 Mean age: 11 yrs M: 11/F: 13	EF lower during toxic stage	DHF: 24 Comorbidities: not reported WHO, 1997	*n*: 24 Amount of cardiac involvement not reported
Khongphatthanayothin et al., 2007 [57] Pediatr Crit Care Med	Thailand	Prospective observational study Follow up: 17.5 days	*n*: 91 Age: 5–15 years Male: 52/F: 39	EF < 50%: 16	Dengue fever-30 DHF-36 DSS-25 WHO, 1997	*n*: 16 Related to gravity Comorbidities: not
Satarasinghe et al., 2007 [58] British Journal of Cardiology	Sri Lanka	Observational, prospective study Follow-up: 3 months	*n*: 217 Age distribution: 12–65 yrs M: 144/F: 73	Myocarditis: 52 Sinus bradycardia: 52	Dengue classification not reported	*n*: 52 Not correlation severity Comorbidities: not reported
Wichmann et al., 2009 [47] South Asian J Trop Med Public Health	Sri Lanka	Hospital based observational descriptive study	*n*: 133 Age: 18–76 years M 69/F: 64	Myoglobin: 60 CK-MB: 17 Troponin-1 NT-Pro BNP: 25	Dengue fever Secondary dengue: 66 WHO, 1997	*n*: 33 Comordities: not reported
Salgado et al., 2010 [68] Pediatr Infect Dis	Colombia	Observational, prospective Follow-up: 1 year	*n*: 102 Mean age: 6 yrs M/F: not reported	Myocarditis: 11 Pleural effusion: 5 Sinus bradycardia: 9 Sinus tachycardia: 2 CK-MB: 6	DHF-79 Dengue fever: 23 WHO, 2009	*n*: 11 Related to gravity Comorbidities: not reported
La-Orkhun et al., 2011 [72] Annals of Tropical Paediatrics	Thailand	Prospective Follow up: by 14 days	*n*: 35 Mean age: 11.7 yrs M: 20/F: 15	First degree atrioventricular block: 2 First degree atrioventricular block: 3 Other abnormalities: 10	Dengue fever-12 DHF-18 DSS-5 WHO,1997	*n*: 15 Not related to gravity Comorbidities: not
Weerakon et al., 2011 [67] BMC Research	Sri Lanka	Observational prospective Follow up: not reported	*n*: 319 Age: 13–31 yrs	Death: 11 Myocarditis: 21 Pleural effusion: 41 Abnormal ECG: 5 Troponin T: 5	Dengue fever: 153 Severe dengue: 166 WHO, 1997 Secondary infection	*n*: 45 Related to gravity Comorbidities: not reported
Khositseth et al., 2012 [71] Journal of Pediatric Intensive Care	Thailand	Prospective observational study Follow up: 3–44 days	*n*: 8 M: 5/F: 3 Mean age: 6.5 yrs	Impaired systolic function: 1	Death: 06 DSS WHO, 1997	*n*: 1 (impaired systolic function) Comorbidities: not reported
Kumar Yadav et al., 2013 [63] Pediatr Cardiol	India	Prospective observational study	*n*: 67 Mean age: 10.4 yrs Male: 65%	Myocarditis-32 Pericardial effusion: 1 EF< 35%: 3 Tei index & abnormal: 48	Death: 01 Dengue severe Secondary WHO, 2009	*n*: 48 Related to gravity Comorbidities: not
Saldarriaga et al., 2013 [65] RevistaColombian de Cardiologí	Colombia	Observational descriptive prospective study	*n*: 7 M: 4/F: 3 Mean age: 55.7 yrs	Systolic dysfunction: 2 Pericardial effusion: 1	Not clinical classification. WHO, 2011	*n*: 3 Comorbidities: coronary heart disease and heart failure
Miranda et al., 2013 [73] Clinical Infectious Diseases	Brazil	Observational prospective descriptive study Follow up: 3–6 days	*n*: 81 M: 39/F: 42 Mean age: 32 yrs	Myocarditis: 3 Impaired systolic function: 4 Troponin: 6 NT Pro BNP: 10	Dengue fever-54 Dengue hemorragic fever-27 WHO, 1997	*n*: 12 Comorbidities: not reported
Arora et al., 2015 [48] JAPI	India	Prospective observational Follow up not reported	*n*: 120 Mean age-32 yrs M: 85/F: 35	Myocarditis: 45 Sinus bradycardia: 10 Sinus tachycardia: 4	Dengue fever-20 DHF-85 * DSS-15 ** WHO, 2009	*n*: 45 Related to gravity *Comorbidities*: not reported
Kirawittaya et al., 2015 [59] PloS NT	France	Observational analytical longitudinal prospective	*n*: 181 M/F: not reported Follow up: 1 week	EF < 56%: 17 Pericardial effusions: 7 Without myocarditis	Dengue fever DHF-23 WHO, 1997; 2009	*n*: 17 Related to gravity Comorbidities: not reported

Table 1. *Cont.*

First Author Year Journal	Country /Region	Type of Study Follow Up	Study Group(*n*) Age/Sex(M/F)	Cardiovascular Findings	Severity Arboviruses (WHO)	Cardiac Involvement (*n*) Comorbidities
Li et al., 2016 [50] Medicin	China	Observational analytical longitudinal prospective	*n*: 1782 M: 203/: 224 Mean age: 60.7 yrs	Myocarditis: 201 ST-T abnormality: 59 Atrial fibrillation: 26 Troponin I: 13 CK-MB: 54 NT Pro BNP: 81	DF *** without warning signs 1707 DF with warning signs +severe cases-75 WHO, 2009	*n*: 495 Related to gravity Comorbidities: not reported
Pothapregada et al., 2016 [31] Indian J Pediat	India	Observational retrospective study Follow up: 8.1 days	*n*: 254 Mean age: 6.9 yrs M: 132/F: 122	Myocarditis: 5 Diastolic dysfunction: 2 Pericardial effusion: 3 Paroxysmal supraventricular tachycardia: 3 Sinus bradycardia: 2	Death-6 Dengue fever-159 Severe dengue-95 WHO, 2011	*n*: 5 Related to gravity Comorbidities: not reported
Thanachartwet et al., 2016 [49] PloS One	Thailand	Prospective observational study Follow-up total: 15 days	*n*: 162 Median age: 24.5 yrs M: 87/F: 75	Abnormal ECG ##: 65 Troponin T: 2 NT Pro BNP: 23	Death: 02 DSS-17 Not DSS-145 WHO, 2009	*n*: 65 Related to gravity Comorbidities: not reported
Hussain et al., 2016 [51] P J M H S	Pakistan	Observational, prospective study. Follow up: two weeks	*n*: 128 Above 12 yrs	Myocarditis: 24	Death: 20 Dengue fever DHF and DSS-122 WHO, 2011	*n*: 24 Related to gravity Comorbidities: not
Girdhar et al., 2017 [55] Jour of Med Science and Clinical Search	India	Hospital based observational descriptive study	*n*: 211 M: 110/F: 101 Mean age: 30.4 yrs	Pericardial effusion: 10 EF # < 50%: 10 Sinus bradycardia: 18 Sinus tachycardia: 14 Troponin T: 12 CK-MB: 79	Dengue fever: (no clinical severity classification) WHO, 2009	*n*: 57 Related to gravity Comorbidities: not reported
Yacoub et al., 2017 [69] PLoS NTD English	Vietnam	Prospective observational study Follow up: 14 days	*n*: 102 Median age: 11 yrs F: 102	Left ventricular dysfunction: 24 Right ventricular dysfunction: 6	DSS-80 WHO, 2009	*n*: 30 Related to gravity Comorbidities: not reported
Yadav et al., 2017 [52] J. Evolution Med. Dent. Sci	India	Observational prospective descriptive study	*n*: 104 Age: 21–30 yrs	Left ventricular dysfunction: 4 Right ventricle dilation: 2 Sinus bradycardia: 9 Sinus tachycardia: 7 Troponin T: 9	Not clinical Dengue classification WHO, 2012	*n*: 28 Related to gravity Comorbidities: not
Lakshman et al., 2018 [41] Tropical Doctor	India	Prospective observational Follow up: not reported	*n*: 50 Median age: 38 yrs M: 35/F: 15	Left ventricular dysfunction: 8 Sinus tachycardia: 10 CK-MB: 10 Troponin I: 3	DF *** not warning-10 DF with warning-33 Severe DF-7 WHO, 2014	*n*: 16 Not related to gravity *Comorbidities*: not reported
Godoy et al., 2018 [60] Pediatr. (Asunción)	Paraguay	Prospective observational study Follow up: 2 weeks	*n*: 310 Mean age: 13 yrs M: 16/F: 29	Pericardial effusion: 2 Sinus bradycardia: 19 first degree atrioventricular block: 1	Dengue fever-12 DF with warning signs-8 WHO, 1997	*n*: 20 Related to gravity Comorbidities: not reported
Buntubatu et al., 2019 [61] Jour of Tropical Pediatrics	Indonesia	Prospective observational Follow-up: 2 to 7 days (median 3 days)	*n*: 50 Median age: 8 yrs M: 15/F: 35	Myocarditis: 39 Sinus tachycardia: 11 Sinus tachycardia: 4 CK-MB: 35 Troponin I: 12	Death: 0 Dengue fever-15 DHF-12 DSS-23 WHO, 2011	*n*: 39 Related to gravity Comorbidities: not reported
Kalakutakar et al., 2019 [64] Inter Journal of Current Microb	India	Observational prospective descriptive study	*n*: 100 M: 59/F: 41 Mean age: 30 yrs	Myocarditis: 2 Sinus bradycardia: 15 Sinus tachycardia: 9	Dengue fever: (no clinical severity) WHO, 2009	*n*: 44 Not studied relationship with clinical severity.
Bhatt et al., 2020 [53] Infection	India	Prospective observational Follow up: 7 days	*n*: 182 Mean age: 30 yrs M: 126/F: 56	Myocarditis: 13 EF < 50%: 11 Sinus bradycardia: 10 Sinus tachycardia: 30 Troponini I: 25 NT Pro BNP: 22	Death: 5 Dengue fever: 37 DF warning signs: 85 DF severe: 60 WHO, 2014	*n*: 44 Related to gravity *Comorbidities*: not reported
Sha et al., 2020 [54] International Journal of Cardiology	India	Observational analytical longitudinal prospective	*n*: 320 M: 198/F: 122 Age: 18–80 yrs	Myocarditis: 56 Pleural effusion: 3	Death-14 Dengue classification not reported WHO, 2009	*n*: 112 Not related to gravity Comorbidities: not reported

Table 1. *Cont.*

Cabrera-Rego et al., 2021 [56] Enf Infec.Microb Clin	Cuba	Observational longitudinal prospective	*n*: 427 Age: <25–>65 yrs M: 237/F: 190	Myocarditis: 1 Pericarditis: 7 Sinus bradycardia: 59 Atrial fibrillation: 2	Dengue classification not reported Comorbidities: not WHO, 2009	*n*: 84 Related to gravity *Comorbidities*: not

First Author Year Journal	Country /Region	Type of Study Follow Up	Study Group(*n*) Age/Sex(M/F)	Cardiovascular Findings	Severity Arboviruses (WHO)	Cardiac Involvement (*n*) Comorbidities
Mansanguan et al., 2021 [44] BMC Infect Dis	Thailand	Observational prospective descriptive study Follow up: 2 weeks	*n*: 81 Mean age: 33 yrs	Myocarditis-2 Left ventricular systolic dysfunction: 3 Troponin: 2	Dengue fever: 39 Dengue hemorragic fever: 42 WHO, 1997	*n*: 18 Comorbidities: diabetes mellitus, hypertension Related to gravity
Lee et al., 2021 [71] Jour of Microb Immunology and Infection	Taiwan	Observational retrospective study	*n*: 4488 Mean age of those who died: 73 yrs	Tachycardia and ventricular fibrillation: 5	Death: 60 No clinical severity described WHO, 2009 Related to gravity	*n*: 13 Comorbidities: hypertension; diabetes mellitus; chronic kidney disease; cardiovascular
Lee et al., 2022 [66] Travel Medicine and Infectious Disease	Taiwan	Observational prospective descriptive study	*n*: 163 Median age: 72 yrs M: 25/F: 16	Troponin I: 82	Death: 21 Severe dengue with s-294 WHO, 2009 Related to gravity	*n*: 41 Comorbidities: hypertension; diabetes mellitus, kidney disease, ischemic heart disease
Wei et al., 2022 [43] PLos NTD	Taiwan	Population-based observation study Follow up: by 28 days	*n*: 65.906 Age: (Yrs) 0–39: 30 40–59: 237 ≥60: 977	Heart failure: 195	Dengue fever Secondary Dengue: not reported WHO: not reported	*n*: 844 Comorbidities: hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia Not related to gravity
Gupta et al., 2022 [44] Tropical Doctor	India	Observational prospective descriptive study Follow up: 1–22 days	*n*: 150 M: 100/F: 50 Mean age: 36 yrs	Myocarditis: 41 Sinus bradycardia: 11 Sinus tachycardia: 33 CK-MB: 43 Troponin I: 31	DF without warning: 41 DF with warning: 47 Severe dengue: 62 WHO, 2009	*n*: 41 Associated with dengue severity Comorbidities: not reported
			CHIKUNGUNYA			
Obeyesekere et al., 1973 [32] Amer Heart Jour.	Sri Lanka	Observational study, prospective	*n*: 35 M: 17/F: 18 Age: 5–58 yrs	Cardiomegaly: 26 Cardiac arrhythmia: 25	Death: 3 (2-heart failure).	*n*: 26 Comorbidities: not reported
Lemant et al., 2008 [77] Crit Care Med	Reunion	Observational study, prospective	*n*: 33 Median age: 62 yrs M: 17/F: 16	Myocarditis: 1	Death: 16 Atypical forms: 19 (hepatitis, encephalopathy, shock, myocarditis)	*n*: 1 (myocarditis) Comorbidities: diabetes mellitus, cardiac failure Related to gravity
Rollé et al., 2016 [74] Emerging Infectious Diseases	Guadalupe	Prospective observational/ sample for convenience	*n*: 110 Median age: 71 yrs M: 62/F: 48	Cardio-circulatory failure: 22	Death: 14 (severe sepsis) Atypical forms: 34 Severe forms: 32 Non severe forms: 44	*n*: 38 Cardiac manifestations (10 non severe; 28 severe CHIKV) Comorbidities: DM; chronic heart disease; chronic renal disease Related to gravity
Bonifay et al., 2018 [78] PLoS ONE	French Guiana	Retrospective descriptive Follow up: median-5 days	*n*: 96 Median age-57 years	Cardio-respiratory failure (acute respiratory failure = 4, acute heart failure = 2	Death: 01 Common CHIKV-68 Atypical CHIKV-23 Severe CHIKV-5	*n*: 2 *Comorbidities*: fever, arthralgia headache, myalgia Related to gravity
Sharp et al., 2021 [75] Clinical Infectious Diseases	Puerto Rico	Retrospective descriptive sample for convenience	*n*: 30-fatal cases Median age: 61 yrs M: 19/F: 11	Cardiac arrhythmias: 11 Myocarditis: 1 Myocardial infarct: 4	Death: 30 Not reported	*n*: 16 Cardiac arrhythmias: 11 Myocarditis: 1 Myocardial infarct: 4 Comorbidities: 27 (DM; obesity, hypertension, coronary artery disease, asthma)

Table 1. *Cont.*

Lima et al., 2021 [76] Clinical Infectious Diseases	Brazil	Retrospective descriptive sample for convenience	*n*: 68 fatal cases Median age: 51 yrs F: 37/M: 31	Cardiac arrest: 23 Myocarditis: 15	Death: 68 Not reported	*n*: 38 Heart and/or respiratory failure were the most frequent causes of death. Comorbidities: hypertension; diabetes Related to gravity
First Author Year Journal	**Country /Region**	**Type of Study Follow Up**	**Study Group(*n*) Age/Sex(M/F)**	**Cardiovascular Findings**	**Severity Arboviruses (WHO)**	**Cardiac Involvement (*n*) Comorbidities**
			ZIKA			
Cavalcanti at al., 2017 [80] PLoS One	Brazil	Observational retrospective study Follow up: not reported	*n*: 103 Mean age: 58 days	Clinical cardiologiccongenital heart disease - Ostium secundum: 5 - Small apical muscular ventricular septal defect.: 8	Clinical cardiologic-dyspnea	*n*: 14 Comorbities: not
Orofino et al., 2020 [79] Rev Inst Med Trop São Paulo	Brazil	Prospective observational study	*n*: 15 Median age: 16 months F: 6/M: 9	Not reported	Congenital Zika virus syndrome Severe microcephaly	The findings in the 24-h Holter monitoring suggest that infants with in utero exposure to ZIKV and severe ### CZS are at higher risk of #### SIDS

Legend: * DHF—Dengue Hemorrhagic Fever; ** DSS—Dengue Shock Syndrome; *** Dengue Fever # Ejection fraction; ## Electrocardiograph; & Combined myocardial performance index. ### CZS—congenital Zika virus syndrome; #### SIDS—sudden infant death syndrome.

Of the 42 selected studies, 38 were single-center, with diagnoses by clinical-epidemiological criteria and laboratory confirmation. Of these, five included in their casuistic only severe dengue cases [41,58,61,77,78]. Thirty-eight studies used convenience sampling, two used sample size calculation [44,49], and one used the purposive sampling method [68]. Among the 42 selected studies, 11 included patients under 20 years old and children (1024 participants). Although 65% of the selected studies were published after 2015, most used clinical classification criteria for dengue severity before the 2014 update by the World Health Organization (Table 1).

Only 24% of the studies reported the prevalence of comorbidities and 20% of the studies did not include participants with comorbidities. The remaining 63% studies did not provide information on comorbidities. Regarding the clinical classification of arboviruses, 64% of the studies reported greater cardiac involvement in the more severe forms of the disease and 20% did not provide this information. It is important to note that the selected articles comprised a period from 1973 to 2022, involving different classifications for the severity of arboviruses. Only 8.3% of the manuscripts reported secondary dengue infection, without making clear its potential association with cardiac involvement (Table 1).

Among the papers on dengue, 72% identified electrocardiographic abnormalities in their samples, with sinus bradycardia and tachycardia being the most frequent findings. Left ventricular dysfunction identified by echocardiogram (ejection fraction < 50%) and changes in cardiac biomarkers (CK-MB, troponin, NT-pro BNP) were recorded in 199 and 1066 subjects, respectively.

3.3. Studies on Zika

Although there are several articles in the literature that address cardiac involvement related to ZKV (case report, editorial, abstract, cross-sectional study, reviews), we identified two

Table 1. *Cont.*

articles in this review that met the inclusion and exclusion criteria up to the time of the search. These were observational studies (retrospective and prospective), evaluating cases of infection by vertical transmission in Brazil, with ages ranging from 58 days to 16 months. In one of the studies, a retrospective analysis of newborns in northeastern Brazil found that more than 13% of the sample had congenital cardiac abnormalities associated with the Zika virus (ostium secundum, a small apical muscular ventricular septal defect), although they have been little studied. Another prospective study showed a statistically significant difference between R-R values in patients with congenital Zika virus syndrome (24-h Holter monitoring), which may be associated with the risk of sudden infant death syndrome, suggesting early surveillance of these children [79,80]. The lack of more consistent primary

studies on this scenario so far compromises the findings on cardiac outcomes in adults and children.

3.4. Meta-Analyses of Studies on Chikungunya

Because of the small number of studies identified for chikungunya in this review, we performed meta-analytic estimates and calculated the effect measure (weighted mean incidence) of all studies found, i.e., six studies, three prospective, and three retrospective, with 52% of the sample consisting of men. The global pooled incidence of cardiac events using the meta-analysis of the random-effects model was 32.81% (95% CI 09.58–61.49, I^2 = 96%, p < 0.01, 06 studies, 372 patients) (Figure 2).

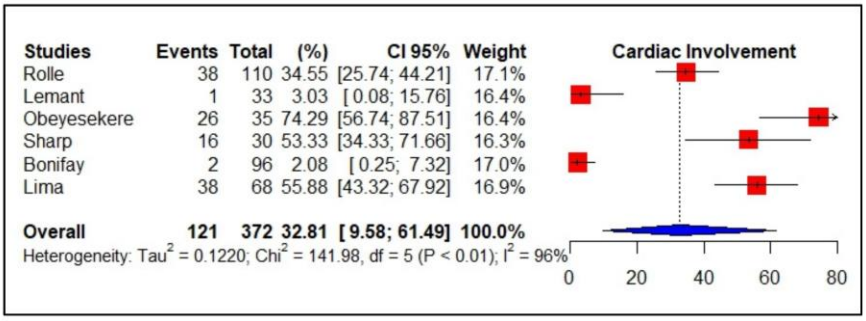


Figure 2. Forest plot comparison of the frequency of cardiac events in patients with chikungunya. **Legend**: CI—confidence interval.

Subgroup analysis by primary study design showed a pooled incidence of 33.75% for prospective studies and 31.92% for retrospective studies, maintaining high heterogeneity (I^2 = 96%, I^2 = 98%, respectively). The main cardiac manifestation described was cardiovascular failure, which was associated with atypical and severe forms of CHIKV, especially severe sepsis or septic shock, in more than 80% of cases. Regarding myocarditis, the average incidence was low (2.38%; 95% CI 0.00–09.37, I^2 = 88%, p < 0.01, six studies, 372 patients); however, information on the type of cardiac events was lacking in the primary studies analyzed. In addition, comorbidities were reported in more than 90% of cases, with a predominance of hypertension, diabetes mellitus, kidney disease, ischemic heart disease, and chronic heart disease (Table 1).

3.5. Meta-Analyses of Studies on Dengue

Only observational prospective single-center studies on dengue with NOS ≥ 6 were used to perform meta-analytic estimates and to calculate the effect measure (weighted mean incidence), i.e., 17 studies: 13 in patients 20 years of age or older and 4 in patients under 20 years. The global pooled incidence of cardiac events using the meta-analysis of the random-effects model was 27.21% (95% CI 20.21–34.83, I^2 = 94%, p < 0.01, 17 studies, 4616 patients). Subgroup analysis by age showed a pooled incidence of 28.32% for 20 years or older and 24.31% for under 20 years, maintaining high heterogeneity (I^2 = 80%, I^2 = 97%, respectively) (Figure 3).

Subgroup analysis by continent showed a pooled incidence of 31.27% in Asia (95% CI24.30–38.70, I^2 = 87%, p < 0.01, 14 studies, 3698 patients) and 12.34% in South America (95% CI 2.53–27.92, I^2 = 97%, p < 0.01, 2 studies, 737 patients) (Figure 4).

Similarly, to improve the accuracy of the results, a subgroup meta-analysis was performed by countries with at least two studies. The analysis of studies carried out in India showed a pooled

incidence of 31.17%, with lower heterogeneity and greater consistency of results (95% CI 26.34–36.22, I^2 = 68%, p < 0.01, seven studies, 1187 patients) (Supplementary Figure S3).

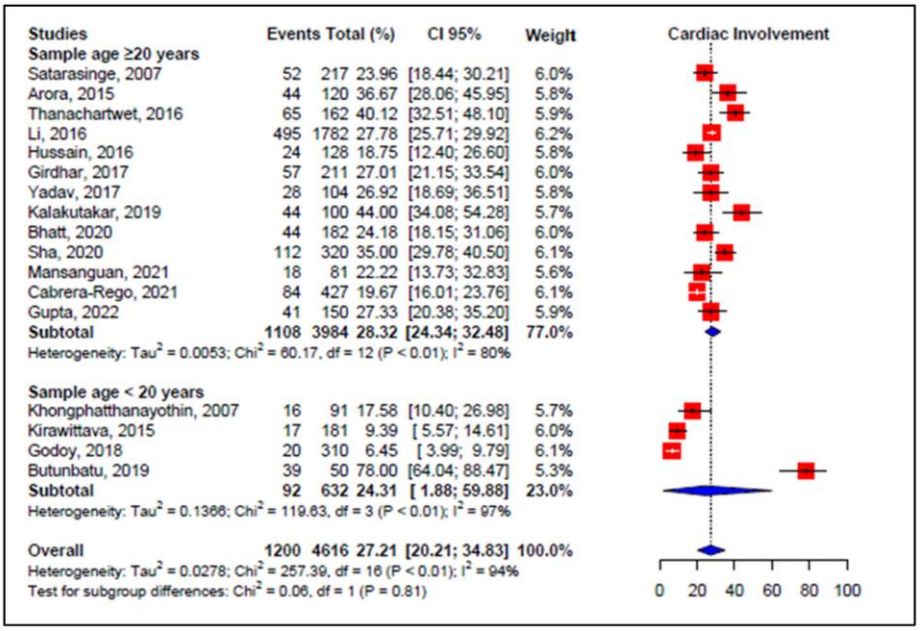


Figure 3. Forest plot comparison of the frequency of cardiac events in patients with dengue, grouped by age group. **Legend**: CI—confidence interval.

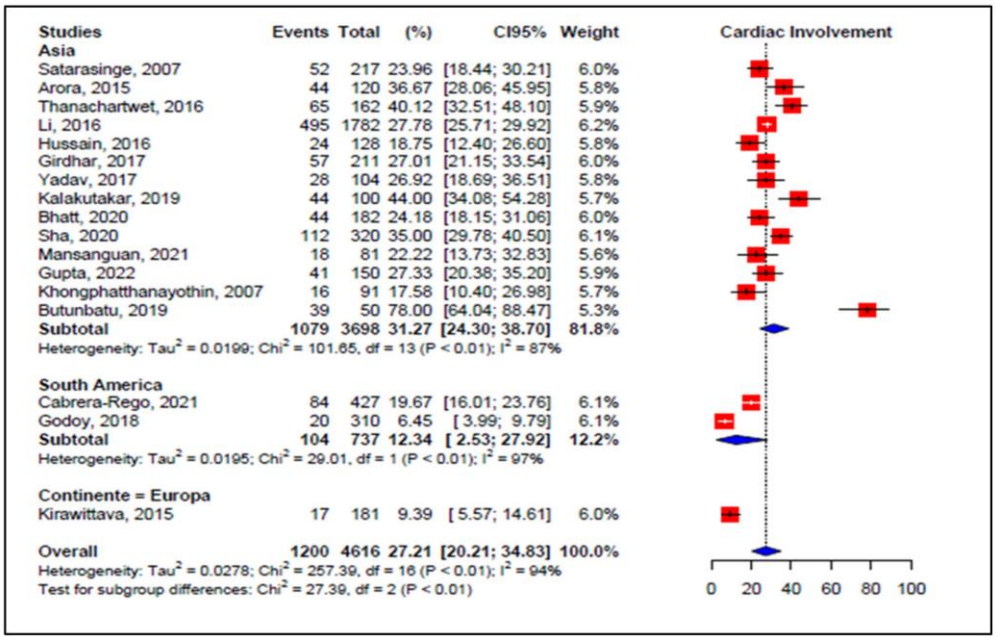


Figure 4. Forest plot comparison of the frequency of cardiac events in patients with dengue, grouped by continent. **Legend**: CI—confidence interval.

The pooled incidence of cardiac events in patients with dengue over 20 years of age by altered ECG was 27.60% (95% CI 19.75–36.21, I^2 = 97.1%, p < 0.01, 12 studies, 3856 patients), with sinus bradycardia and sinus tachycardia found in 11.37% (95% CI 7.90–13.34, I^2 = 84.5%, p < 0.01, 10 studies, 1912 patients) and 7.41% (95% CI 3.43–12.65, I^2 = 91.8%, p < 0.01, 9 studies, 1485

patients), respectively. In this same group of adults, the pooled incidence for ejection fraction < 50% was 3.42% (95% CI 1.03–6.95, I^2 = 90.4%, p < 0.01, 8 studies, 1365 patients); for elevated troponin it was 12.44% (95% CI 5.41–21.74, I^2 = 97.6%, p < 0.01, 11 studies, 3288 patients); for elevated CK-MB it was 3.42% (95% CI 1.03–6.95, I^2 = 90.4%, p < 0.01, 8 studies, 1365 patients); for myocarditis it was 10.94% (95% CI 4.55–19.55, I^2 = 96.8%, p < 0.01, 11 studies, 3605 patients). When evaluating myocarditis by age subgroup, a higher incidence was found in the population under 20 years, 33.85% (95% CI 0.00–89.20, I^2 = 99.0%, p < 0.01, three studies, 298 patients). Nevertheless, when evaluating cardiac events in the studies that used the same diagnostic (European Society of Cardiology, 2013), a pooled incidence of 27.13% was found in adults, whose result was statistically consistent despite the small sample and different demographic characteristics (95% CI 25.28–29.03, I^2 = 0.0%, p = 0.56, four studies, 2195 patients) (Figure 5).

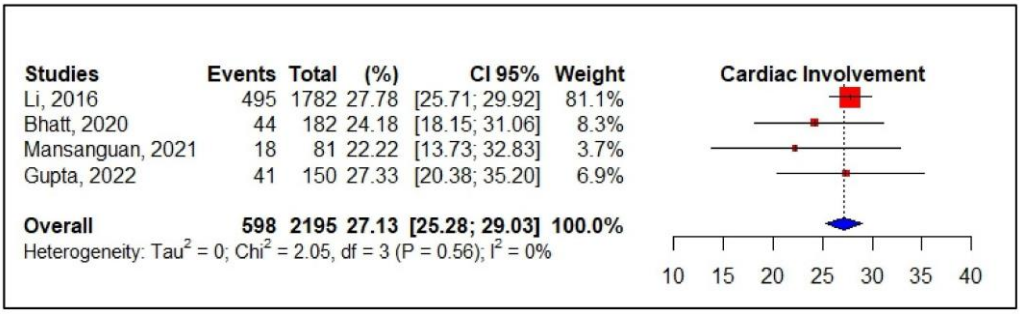


Figure 5. Forest plot of the frequency of cardiac events in dengue, using ESC criteria, 2013. **Legend**: CI—confidence interval; ESC—European Society of Cardiology.

3.6. Meta-Regression

Due to the high heterogeneity already expected for this meta-analysis of observational studies, a random-effects meta-regression was performed, considering variables of interest (sex, year of study publication, clinical severity of dengue, death associated with cardiac event). The regression model showed a good fit (t^2 = 0.022). The heterogeneous performance accounted for 92.09% of the residual variance, showing that the year of publication of the study was significantly associated with a reduction in cardiac events (p = 0.004; Figure 6). However, there was no association with cardiac outcome according to sex, lethal outcome, and clinical severity (Supplementary Table S2).

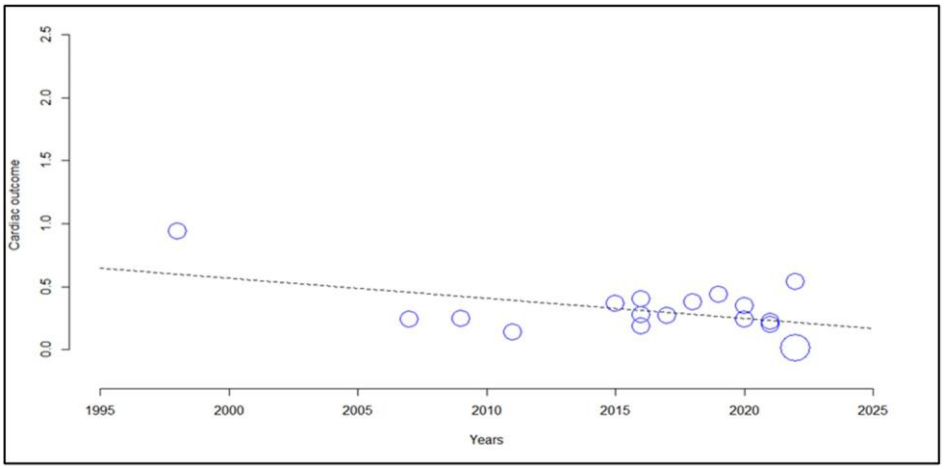


Figure 6. Scatter plot showing the frequency of cardiac events in patients with dengue through meta-regression.

4. Discussion

Arboviruses are associated with acute infections that are increasingly frequent in urban populations, with cyclical outbreaks affecting more vulnerable populations. The presence of the mosquito vector, climatic conditions, and the fragility of public policies favor their dissemination [28]. We showed that cardiac involvement in arboviruses is not a rare complication. Particularly in dengue and chikungunya, the incidence of cardiac complications was found in over a quarter of infected participants. However, it is important to emphasize that this result refers to hospitalized patients with dengue fever or chikungunya and does not apply to the general population exposed to this arbovirus.

Little is known about the pathophysiology of cardiac lesions, however, with regard to dengue, it is related to disease severity and correlates with the extent of plasma leakage [66]. However, other mechanisms have been described, such as tropism of the virus for the myocardium, genetic factors, and a strong host inflammatory response leading to tissue destruction. Similar mechanisms of cardiac tropism have also been described in CHIKV and ZIKV, which trigger an intense inflammatory process with the release of proinflammatory cytokines (IL - 18, TNF-α, IFN-γ) and damage cardiac tissue [26,66,79].

In this review, we found a high mean incidence of cardiac events (33%) in chikungunya patients, with more than 90% of these patients having at least one comorbidity (mainly hypertension and diabetes mellitus). Similarly, Alvarez et al., described cardiac involvement in 54.2% of cases in the populations of countries in the Americas, Asia, and Europe [82]. However, in contrast to other studies, we did not find a predominant myocarditis. One of the explanations for this finding would be the heterogeneity of the samples studied and, in particular, the lack of reporting of the nature of cardiac events (e.g., the causes of heart failure were not detailed), so it was not possible to extrapolate this result to the general population.

To justify the involvement of the heart in the context of these arboviruses, there is strong evidence that the tropism of CHIKV applies not only to fibroblasts and interstitial connective tissue but also to several other organs and tissues such as the spleen, skin, lung, bone, liver, and skeletal muscle. In the heart, a CHIKV antigen has been detected in fibroblasts, vascular endothelium, myocardium, and adipose tissue [75].

To date, there is a lack of prospective studies with acceptable methodological quality, especially concerning chikungunya and Zika, which compromises the most consistent epidemiological evaluation. Recent systematic reviews of cardiac complications in patients with dengue, chikungunya, and Zika have included primary studies of poor methodological quality as case reports in 30 to 50% of the sample [26,30,83]. Our review included only prospective and retrospective studies in order to bring more consistency of results.

Based on the methodological proposal of this review, and within the time period that the databases were searched, it was not possible to include studies of Zika with cardiac involvement in adults. Nevertheless, the two included articles address an understudied complication (congenital heart defects and changes in heart rate variability) that increases the risk of sudden death in these children. This is particularly important in countries where there is a high risk of an outbreak of this disease, such as Brazil, which increases exposure of pregnant women to ZKV and,

consequently, vertical transplacental transmission, which can lead not only to microcephaly but also to cardiac involvement [26,28].

When assessing the pool of dengue-related cardiac abnormalities, myocarditis appears to be the most common potentially harmful finding. Although most of the myocarditis findings are subclinical with enzymatic and electrocardiographic changes, we found that about 5% of those with dengue fever had left ventricular dysfunction. Also associated with low left ventricular fraction, biomarkers (CK-MB, troponin) have been frequently described in observational studies and they are considered to have a poor prognosis when they appear together. In this scenario, recent studies have shown that elevated troponin is more sensitive in identifying minor myocardial injuries [54,66].

Importantly, this review showed that younger people appear to be at a higher risk for dengue-related myocarditis. In general, myocarditis in children has been increasing in recent decades, with peaks in children under 2 years of age and adolescents, accounting for 5% of sudden cardiac deaths in this age group [84–86]. This phenomenon, although not well understood, is related to inflammatory factors, with the release of cytokines (TNF-α, interleukins 6, 13, and 18, and cytotoxic factor), greater susceptibility to viral infections with possible tissue infiltration, host genetic factors, and viral load [30,67,81,83]. Despite this, ventricular dysfunction associated with myocarditis and electrocardiographic changes are, in most cases, transient [55,62]. Therefore, it is clear that myocarditis is one of the most important complications in patients with dengue, especially in children and young adults. However, we lack controlled studies to understand the association of dengue and myocarditis better, allowing early diagnosis and treatment of this condition.

When using meta-regression to evaluate possible sources of heterogeneity, we did not observe a significant association of cardiac events with dengue classification. However, case series and observational studies often show this association, probably due to the involvement of an overactive immune response, which can lead to myocarditis with left ventricular dysfunction [62,69]. This lack of association in the meta-regression is probably related to conflicting clinical classifications of these arboviruses over time.

As a less potentially harmful finding, we report bradycardia as the most common arbovirus-related electrocardiographic abnormality. Previous data indicated a predominance of sinus tachycardia, especially in the acute phase [30]. This divergence may be related to the clinical phase of arboviruses, as some of the studies included in this review reported this finding during disease defervescence. The lack of information from the primary studies precluded analyzing this outcome in this meta-analysis.

Despite being well-known diseases, arboviruses challenge the health of populations mainly in metropolitan and peri-urban areas of tropical countries, due to reinfestation of their main vector (*Aedes aegypti*), causing increasingly severe clinical repercussions, as is the case of Zika in the Americas. In addition, these arboviruses (mainly dengue and chikungunya) have been reaching other ecological areas, such as temperate climate countries, through the uncontrolled expansion of another important vector (*Aedes albopictus*), generating large outbreaks and a sustained cycle of diseases, with serious health repercussions [87]. Therefore, a proper vector control policy is fundamental to minimize the impacts of this disease on populations.

Another important strategy to control symptomatic disease and to reduce its complications is to promote the training of healthcare teams for early detection and for monitoring of signs and symptoms. No less important, especially in endemic areas at a higher risk of outbreaks, is the

development of vaccines. Although some vaccines are already commercially launched vaccines, their effectiveness is still considered low. Global collaboration is therefore needed to develop more effective vaccines, as was the case, for example, with COVID-19 [88].

This review has limitations due to the scarcity of primary studies with better methodological qualities, compromising the consistency of the effect size. There were information gaps, especially regarding comorbidities and secondary infections, in addition to the heterogeneity of the populations studied. Despite these limitations, this review brings an analysis of prospective and retrospective primary studies with a better methodological quality, confirming that, through the estimation of grouped frequency, the cardiac involvement in arboviruses are not uncommon manifestations, being necessary preventive actions.

5. Conclusions

In conclusion, cardiac involvement is not uncommon as a complication of arboviruses, with higher quantity and quality data published for dengue fever. Myocarditis was the most frequent and potentially harmful cardiac complication in dengue fever, with indicatives of a higher burden in youth.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/v14091988/s1, Figure S1: funnel plot for evaluation of publication bias with pseudo 95% confidence limits (Begg's test); Figure S2: funnel plot with pseudo 95% confidence limits after trim fill adjustment (Egger's test); Figure S3: forest plot comparison of frequency of cardiac events in patients with dengue, grouped by country group; Table S1: methodological quality assessment by the NOS Score; Table S2: meta-regression of the variables gender and clinical severity of dengue in cardiac outcome.

Author Contributions: Conceptualization, J.M.N., R.F.d.C. and A.d.C.A.; investigation, J.M.N., R.F.d.C., S.L.P.N., J.R.C.F.R., M.B.-N. and A.d.C.A.; methodology, J.M.N., R.F.d.C., S.L.P.N., J.R.C.F.R., M.B.-N. and A.d.C.A.; project administration, J.M.N., R.F.d.C., S.L.P.N. and J.R.C.F.R.; validation, R.F.d.C., C.D.F.d.S., O.V.G., R.F.d.O.F. and M.B.-N.; writing—original draft preparation, J.M.N.; supervision, R.F.d.C., O.V.G., R.F.d.O.F., C.D.F.d.S., R.K. and M.B.-N.; formal analysis, J.M.N. and A.d.C.A.; writing—review and editing, J.M.N., R.F.d.C., C.D.F.d.S., O.V.G., R.F.d.O.F., R.K., M.B.-N. and A.d.C.A.; data curation: A.d.C.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was not financially supported by any public or private entity but is related to the project Integral Health for Indigenous Peoples (PAI) of the Federal University of Vale do São Francisco-UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study because it was a systematic review of previously published primary studies.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because this was a systematic review of previously published studies.

Data Availability Statement: The data supporting the reported data can be accessed via the link https://github.com/jdinicacio/arbovirusis.git.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gould, E.; Pettersson, J.; Higgs, S.; Charrel, R.; de Lamballerie, X. Emerging arboviruses: Why today? *One Health* **2017**, *4*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
2. Girard, M.; Nelson, C.B.; Picot, V.; Gubler, D.J. Arboviruses: A global public health threat. *Vaccine* **2020**, *38*, 3989–3994. [CrossRef] [PubMed]

3. Tajudeen, Y.A.; Oladunjoye, I.O.; Mustapha, M.O.; Mustapha, S.T.; Ajide-Bamigboye, N.T. Tackling the global health threat of arboviruses: An appraisal of the three holistic approaches to health. *Health Promot. Perspect.* **2021**, *11*, 371–381. [CrossRef] [PubMed]
4. Agarwal, A.; Parida, M.; Dash, P.K. Impact of transmission cycles and vector competence on global expansion and emergence of arboviruses. *Rev. Med. Virol.* **2017**, *27*, e1941. [CrossRef]
5. Mohan, A.; Kiran, D.H.N.; Manohar, I.C.; Kumar, D.P. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: Lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian J. Dermatol.* **2010**, *55*, 54–63. [CrossRef]
6. An, W.; Ge, N.; Cao, Y.; Sun, J.; Jin, X. Recent progress on chikungunya virus research. *Virol. Sin.* **2017**, *32*, 441–453. [CrossRef]
7. Vogels, C.B.F.; Ruckert, C.; Cavany, S.M.; Perkins, T.A.; Ebel, G.D.; Grubaugh, N.D. Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern? *PLoS Biol.* **2019**, *17*, e3000130. [CrossRef]
8. Jones, R.; Kulkarni, M.A.; Davidson, T.M.V.; RADAM-LAC Research Team; Talbot, B. Arbovirus vectors of epidemiological concern in the Americas: A scoping review of entomological studies on Zika, dengue and chikungunya virus vectors. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0220753. [CrossRef]
9. Tandale, B.V.; Sathe, P.S.; Arankalle, V.A.; Wadia, R.S.; Kulkarni, R.; Shah, S.V.; Shah, S.K.; Sheth, J.K.; Sudeep, A.B.; Tripathy, A.S.; et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J. Clin. Virol.* **2009**, *46*, 145–149. [CrossRef]
10. Guzman, M.G.; Harris, E. Dengue. *Lancet* **2015**, *385*, 453–465. [CrossRef]
11. Pan American Health Organization. *Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika*; Pan American Health Organization: Washington, DC, USA, 2022. Available online: https://iris.paho.org/handle/10665.2/55867 (accessed on 10 July 2022).
12. Sangkaew, S.; Ming, D.; Boonyasiri, A.; Honeyford, K.; Kalayanarooj, S.; Yacoub, S.; Dorigatti, I.; Holmes, A. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 1014–1026. [CrossRef]
13. Chastel, C. Human Infections in Cambodia by the Chikungunya Virus or an Apparently Closely Related Agent. I. Clinical Aspects. Isolations and Identification of the Viruses. Serology. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales.* **1963**, *56*, 892–915.
14. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya Worldwide Overview. 2022. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly (accessed on 20 August 2022).
15. De Lima Cavalcanti, T.Y.V.; Pereira, M.R.; de Paula, S.O.; de Oliveira Franca, R.F. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses* **2022**, *14*, 969. [CrossRef]
16. Rodriguez-Morales, A.J.; Cardona-Ospina, J.A.; Fernanda Urbano-Garzon, S.; Sebastian Hurtado-Zapata, J. Prevalence of PostChikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* **2016**, *68*, 1849–1858. [CrossRef]
17. Gonzalez-Sanchez, J.A.; Ramirez-Arroyo, G.F. Chikungunya Virus: History, Geographic Distribution, Clinical Picture, and Treatment. *P. R. Health Sci. J.* **2018**, *37*, 187–194.
18. Badawi, A.; Ryoo, S.G.; Vasileva, D.; Yaghoubi, S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Int J. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 107–113. [CrossRef]
19. Ozden, S.; Huerre, M.; Riviere, J.-P.; Coffey, L.L.; Afonso, P.V.; Mouly, V.; de Monredon, J.; Roger, J.-C.; El Amrani, M.; Yvin, J.-L.; et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS ONE* **2007**, *2*, e527. [CrossRef]
20. Brito, C.A.A.; Azevedo, F.; Cordeiro, M.T.; Marques, E.T.A., Jr.; Franca, R.F.O. Central and peripheral nervous system involvement caused by Zika and chikungunya coinfection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005583. [CrossRef]
21. Brito Ferreira, M.L.; Militao de Albuquerque, M.F.P.; de Brito, C.A.A.; de Oliveira Franca, R.F.; Porto Moreira, A.J.; de Morais Machado, M.I.; da Paz Melo, R.; Medialdea-Carrera, R.; Dornelas Mesquita, S.; Lopes Santos, M.; et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: A prospective observational study. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 826–839. [CrossRef]
22. Hills, S.L.; Fischer, M.; Petersen, L.R. Epidemiology of Zika Virus Infection. *J. Infect. Dis.* **2017**, *216* (Suppl. 10), S868–S874. [CrossRef]
23. World Health Organization. Zika—OPAS/OMS Organização Pan-Americana da Saúde Washington, DC: PAHO/WHO. 2022. Available online: https://www.paho.org/pt/topicos/zika (accessed on 14 July 2022).
24. Mlakar, J.; Korva, M.; Tul, N.; Popovic, M.; Poljsak-Prijatelj, M.; Mraz, J.; Kolenc, M.; Resman Rus, K.; Vesnaver Vipotnik, T.; Fabjan Vodusek, V.; et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 951–958. [CrossRef] [PubMed]
25. Plourde, A.R.; Bloch, E.M. A Literature Review of Zika Virus. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 1185–1192. [CrossRef] [PubMed] 26. Scatularo, C.E.; Ballesteros, O.A.; Saldarriaga, C.; Mendoza, I.; Wyss, F.; Liprandi, A.S.; Munera, A.; Liendro, M.C.; Baranchuk, A.

Neglected Tropical Diseases and other Infectious Diseases affecting the Heart (NET-Heart project). Zika & heart: A systematic review. *Trends Cardiovasc. Med.* **2020**, *32*, 52–58. [PubMed]

27. WHO/World Health Organization. Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals: A Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352 (accessed on 14 July 2022).
28. Boletim Epidemiológico Vol.53 N°18—Português (Brasil). GOV.BR—Português (Brasil). Available online: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologicovol-53-no18/view (accessed on 19 July 2022).
29. Burgos, L.M.; Farina, J.; Liendro, M.C.; Saldarriaga, C.; Liprandi, A.S.; Wyss, F.; Mendoza, I.; Baranchuk, A. On behalf of the Neglected Tropical Diseases and other Infectious Diseases affecting the Heart (NET-Heart project). Neglected Tropical Diseases and Other Infectious Diseases Affecting the Heart. The NET-Heart Project: Rationale and Design. *Glob. Heart* **2020**, *15*, 60. [CrossRef]
30. Araiza-Garaygordobil, D.; Garcia-Martinez, C.E.; Burgos, L.M.; Saldarriaga, C.; Liblik, K.; Mendoza, I.; Martinez-Selles, M.; Scatularo, C.E.; Farina, J.M.; Baranchuk, A.; et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc. J. Afr.* **2021**, *32*, 276–283. [CrossRef]
31. Pothapregada, S.; Kamalakannan, B.; Thulasingam, M. Clinical Profile of Atypical Manifestations of Dengue Fever. *Indian J. Pediatr.* **2016**, *83*, 493–499. [CrossRef]
32. Obeyesekere, I.; Hermon, Y. Arbovirus heart disease: Myocarditis and cardiomyopathy following dengue and chikungunya fever—A follow-up study. *Am. Heart J.* **1973**, *85*, 186–194. [CrossRef]
33. Lo, C.K.-L.; Mertz, D.; Loeb, M. Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med. Res. Methodol.* **2014**, *14*, 45. [CrossRef]
34. Cohen, A. Comparison of correlated correlations. *Stat. Med.* **1989**, *8*, 1485–1495. [CrossRef]
35. CEBM. Levels of Evidence—Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Section]. 2020. Available online: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence (accessed on 19 July 2022).
36. Stroup, D.F.; Berlin, J.A.; Morton, S.C.; Olkin, I.; Williamson, G.D.; Rennie, D.; Moher, D.; Moher, D.; Sipe, T.A.; Thacker, S.B. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* **2000**, *283*, 2008–2012. [CrossRef]
37. Enst, W.A.; Ochodo, E.; Scholten, R.J.; Hooft, L.; Leeflang, M.M. Investigation of publication bias in meta-analyses of diagnostic test accuracy: A meta-epidemiological study. *BMC Med. Res. Methodol.* **2014**, *14*, 70. [CrossRef]
38. Sterne, J.A.C.; Sutton, A.J.; Ioannidis, J.P.A.; Terrin, N.; Jones, D.R.; Lau, J.; Carpenter, J.; Rucker, G.; Harbord, R.M.; Schmid, C.H.; et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* **2011**, *343*, d4002. [CrossRef]
39. Barendregt, J.J.; Doi, S.A.; Lee, Y.Y.; Norman, R.E.; Vos, T. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health* **2013**, *67*, 974–978. [CrossRef]
40. Borenstein, M.; Higgins, J.P.T.; Hedges, L.V.; Rothstein, H.R. Basics of meta-analysis: I2is not an absolute measure of heterogeneity. *Res. Synth. Methods* **2017**, *8*, 5–18. [CrossRef]
41. Lakshman, A.; Balasubramanian, P.; Nampoothiri, R.V.; Vijayvergiya, R.; Bhalla, A.; Varma, S.C. Elevated cardiac biomarkers and echocardiographic left ventricular dysfunction at admission in patients with dengue fever: Report from a tertiary care center in Northwest India. *Trop. Dr.* **2018**, *48*, 261–265. [CrossRef]
42. Gupta, S.; Gupta, M.; Kashyap, J.R.; Arora, S.K. Early cardiovascular involvement in dengue fever: A prospective study with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Trop. Dr.* **2022**, *52*, 285–292. [CrossRef]
43. Wei, K.-C.; Sy, C.-L.; Wang, W.-H.; Wu, C.-L.; Chang, S.-H.; Huang, Y.-T. Major acute cardiovascular events after dengue infection–A population-based observational study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2022**, *16*, e0010134. [CrossRef]
44. Mansanguan, C.; Hanboonkunupakarn, B.; Muangnoicharoen, S.; Huntrup, A.; Poolcharoen, A.; Mansanguan, S.; Piyaphanee, W.; Phumratanaprapin, W. Cardiac evaluation in adults with dengue virus infection by serial echocardiography. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 940. [CrossRef]
45. Lee, I.-K.; Chen, Y.-H.; Huang, C.-H.; Hsu, J.-C.; Chang, Y.-C.; Kuo, H.-J.; Tai, C.-H.; Lee, N.-Y. A multicenter cohort study of severe dengue and critically ill influenza patients with elevated cardiac troponin-I: Difference clinical features and high mortality. *Travel Med. Infect. Dis.* **2022**, *47*, 102281. [CrossRef]
46. Kabra, S.K.; Junela, R.; Madhulyka Jain, Y.; Singhal, T.; Dar, L.; Khotari, S.S.; Broor, S. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl. Med. J. India* **1988**, *11*, 59–61.
47. Wichmann, D.; Kularatne, S.; Ehrhardt, S.; Wijesinghe, S.; Brattig, N.W.; Abel, W.; Burchard, G.D. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **2009**, *40*, 727–730.
48. Arora, M.; Patil, R.S. Cardiac Manifestation in Dengue Fever. *J. Assoc. Physicians India* **2016**, *64*, 40–44.

49. Thanachartwet, V.; Wattanathum, A.; Sahassananda, D.; Wacharasint, P.; Chamnanchanunt, S.; Khine Kyaw, E.; Jittmittraphap, A.; Naksomphun, M.; Surabotsophon, M.; Desakorn, V. Dynamic Measurement of Hemodynamic Parameters and Cardiac Preload in Adults with Dengue: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0156135. [CrossRef]
50. Li, Y.; Hu, Z.; Huang, Y.; Li, J.; Hong, W.; Qin, Z.; Tong, Y.; Li, J.; Lv, M.; Li, M.; et al. Characterization of the Myocarditis during the worst outbreak of dengue infection in China. *Medicine* **2016**, *95*, e4051. [CrossRef]
51. Hussain, R.; Jamil, S.A.; Javed, S. Dengue Deaths: A clinical experience in critical unit. *Pak. J. Med. Health Sci.* **2016**, *10*, 77–79.
52. Lal Yadav, B.; Harshvardhan, L.; Singh Yadav, K. Magnitude of Cardiac Involvement in Dengue Fever. *J. Evol. Med. Dent. Sci.* **2017**, *6*, 570–574. [CrossRef]
53. Bhatt, M.; Soneja, M.; Farooqui, F.A.; Singla, P.; Vikram, N.K.; Biswas, A.; Roy, A.; Wig, N. Myocarditis in admitted patients with dengue fever. *Infection* **2020**, *48*, 899–903. [CrossRef]
54. Shah, C.; Vijayaraghavan, G.; Kartha, C.C. Spectrum of cardiac involvement in patients with dengue fever. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *324*, 180–185. [CrossRef]
55. Girdhar, R.; Kothari, Y.; Raj, R.A.; Rahul, P.; Kenchappa, K.; Raju, N.; Rai, P.; Kodmad, C. Cardiac Manifestation involvement in Dengue Infection. *J. Med. Sci. Clin. Res.* **2017**, *5*, 30413–30420. [CrossRef]
56. Cabrera-Rego, J.O.; Rojas-Quiroz, A.F.; Vidal-Turruelles, Y.; Yanes-Quintana, A.A. Manifestaciones cardiovasculares en pacientes hospitalizados con dengue. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clínica* **2020**, *39*, 115–118. [CrossRef]
57. Khongphatthanayothin, A.; Lertsapcharoen, P.; Supachokchaiwattana, P.; La-orkhun, V.; Khumtonvong, A.; Boonlarptaveechoke, C.; Pancharoen, C. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: Prevalence and clinical description. *Pediatric Crit. Care Med.* **2007**, *8*, 524–529. [CrossRef] [PubMed]
58. Satarasinghe, R.L.; Kanagasinham, A.; Amerasena, N.L.; Bulugahapitiya, U.S.; Sahayam, D.V. Asymptomatic myocardial involvement in acute dengue virus infection in a cohort of adult Sri Lankans admitted to a tertiary referral centre. *Br. J. Cardiol.* **2007**, *14*, 171–173.
59. Kirawittaya, T.; Yoon, I.-K.; Wichit, S.; Green, S.; Ennis, F.A.; Gibbons, R.V.; Thomas, S.J.; Rothman, A.L.; Kalayanarooj, S.; Srikiatkhachorn, A. Evaluation of Cardiac Involvement in Children with Dengue by Serial Echocardiographic Studies. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0003943. [CrossRef] [PubMed]
60. Godoy, L.; Arce, M.; Pavlicich, V.; Mesquita, M. Dengue y Bradicardia: Caracterización clínica y evolución. *Pediatría* **2018**, *45*, 115–118. [CrossRef]
61. Buntubatu, S.; Prawirohartono, E.P.; Arguni, E. Myocarditis Prevalence in Paediatric Dengue Infection: A Prospective Study in Tertiary Hospital in Yogyakarta, Indonesia. *J. Trop. Pediatrics* **2019**, *65*, 603–608. [CrossRef] [PubMed]
62. Khongphatthanayothin, A.; Suesaowalak, M.; Muangmingsook, S.; Bhattarakosol, P.; Pancharoen, C. Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: An echocardiographic study. *Intensive Care Med.* **2003**, *29*, 570–574. [CrossRef] [PubMed]
63. Yadav, D.K.; Choudhary, S.; Gupta, P.K.; Beniwal, M.K.; Agarwal, S.; Shukla, U.; Dubey, N.K.; Sankar, J.; Kumar, P. The Tei Index and Asymptomatic Myocarditis in Children with Severe Dengue. *Pediatric Cardiol.* **2013**, *34*, 1307–1313. [CrossRef]
64. Kalakutakar, A.; Suresh, H.; Ashok, G. Study of Cardiac Manifestations in Dengue Fever. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2019**, *8*, 636–644. [CrossRef]
65. Saldarriaga, C.G.; Roncancio, G.; González, N.; Fortich, F. Manifestaciones cardiacas del dengue. Reporte de una serie de casos durante la epidemia colombiana de 2010. *Rev. Colomb. Cardiol.* **2013**, *20*, 366–369.
66. Lee, J.-C.; Cia, C.-T.; Lee, N.-Y.; Ko, N.-Y.; Chen, P.-L.; Ko, W.-C. Causes of death among dengue patients causes of death among hospitalized adults with dengue fever in Tainan, 2015: Emphasis on cardiac events and bacterial infections. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2021**, *55*, 207–214. [CrossRef]
67. Weerakoon, K.G.; Kularatne, S.A.; Edussuriya, D.H.; Kodikara, S.K.; Gunatilake, L.P.; Pinto, V.G.; Seneviratne, A.B.; Gunasena, S. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. *BMC Res. Notes* **2011**, *4*, 268. [CrossRef] 68. Salgado, D.M.; Eltit, J.M.; Mansfield, K.; Panqueba, C.; Castro, D.; Vega, M.R.; Xhaja, K.; Schmidt, D.; Martin, K.J.; Allen, P.D.; et al. Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection. *Pediatric Infect. Dis. J.* **2010**, *29*, 238–242. [CrossRef]
69. Yacoub, S.; Trung, T.H.; Lam, P.K.; Thien, V.H.N.; Hai, D.H.T.; Phan, T.Q.; Nguyet, O.P.K.; Quyen, N.T.H.; Simmons, C.P.; Broyd, C.; et al. Cardio-haemodynamic assessment and venous lactate in severe dengue: Relationship with recurrent shock and respiratory distress. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005740. [CrossRef]
70. Wali, J.P.; Biswas, A.; Chandra, S.; Malhotra, A.; Aggarwal, P.; Handa, R.; Wig, N.; Bahl, V.K. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int. J. Cardiol.* **1998**, *64*, 31–36. [CrossRef]
71. Khositseth, A.; Tangnararatchakit, K.; Chuansumrit, A.; Wanitkun, S.; Kuptanon, T.; Chaiyaratana, W.; Yoksan, S. Cardiovascular change in children with dengue shock syndrome. *J. Pediatr. Intensive Care* **2012**, *1*, 153–160.

72. La-Orkhun, V.; Supachokchaiwattana, P.; Lertsapcharoen, P.; Khongphatthanayothin, A. Spectrum of cardiac rhythm abnormalities and heart rate variability during the convalescent stage of dengue virus infection: A Holter study. *Ann. Trop. Paediatr.* **2011**, *31*, 123–128. [CrossRef]
73. Miranda, C.H.; Borges, M.d.C.; Matsuno, A.K.; Vilar, F.C.; Gali, L.G.; Volpe, G.J.; Schmidt, A.; Pazin-Filho, A.; da Silva, F.M.F.; de Castro-Jorge, L.A.; et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *57*, 812–819. [CrossRef]
74. Rollé, A.; Schepers, K.; Cassadou, S.; Curlier, E.; Madeux, B.; Hermann-Storck, C.; Fabre, I.; Lamaury, I.; Tressières, B.; Thiery, G.; et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 891–894. [CrossRef]
75. Sharp, T.M.; Keating, M.K.; Shieh, W.J.; Bhatnagar, J.; Bollweg, B.C.; Levine, R.; Blau, D.M.; Torres, J.V.; Rivera, A.; Perez-Padilla, J.; et al. Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e345–e354. [CrossRef]
76. De Lima, S.T.S.; de Souza, W.M.; Cavalcante, J.W.; Cândido, D.S.; Fumagalli, M.J.; Carrera, J.P.; Mello, L.M.S.; Araújo, F.M.C.; Ramalho, I.L.C.; Barreto, F.K.A.; et al. Fatal Outcome of Chikungunya Virus Infection in Brazil. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e2436–e2443. [CrossRef]
77. Lemant, J.; Boisson, V.; Winer, A.; Thibault, L.; André, H.; Tixier, F.; Lemercier, M.; Antok, E.; Cresta, M.P.; Grivard, P.; et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005–2006. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 2536–2541. [CrossRef] [PubMed]
78. Bonifay, T.; Prince, C.; Neyra, C.; Demar, M.; Rousset, D.; Kallel, H.; Nacher, M.; Djossou, F.; Epelboin, L.; The Char Chik Working group. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0207406. [CrossRef] [PubMed]
79. Orofino, D.H.G.; Passos, S.R.L.; Pone, S.M.; da Silva Pone, M.V.; de Aguiar, E.B.; de Araújo, I.O.; Ramos, T.M.; e Silva, L.M.L.; de Oliveira, B.M.; da Silva, L.N.; et al. 24-hour Holter findings in infants with in-utero exposure to the Zika virus: A series of cases. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **2020**, *62*, e50. [CrossRef] [PubMed]
80. Di Cavalcanti, D.; Alves, L.V.; Furtado, G.J.; Santos, C.C.; Feitosa, F.G.; Ribeiro, M.C.; Menge, P.; Lira, I.M.; Alves, J.G. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0175065.
81. McHug, M.L. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochem. Med.* **2012**, *22*, 276–282. [CrossRef]
82. Alvarez, M.F.; Bolívar-Mejía, A.; Rodriguez-Morales, A.J.; Ramirez-Valejjo, E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. *F1000Research* **2017**, *6*, 390. [CrossRef]
83. Cotella, J.I.; Sauce, A.L.; Saldarriaga, C.I.; Perez, G.E.; Farina, J.M.; Wyss, F.; Sosa Liprandi, A.; Mendoza, I.; Múnera, A.G.; Alexander, B.; et al. Chikungunya and the Heart. *Cardiology* **2021**, *146*, 324–334. [CrossRef]
84. Pomiato, E.; Perrone, M.A.; Palmieri, R.; Gagliardi, M.G. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2022**, *9*, 143. [CrossRef]
85. Akgül, F.; Er, A.; Ulusoy, E.; Çagˇlar, A.; Vuran, G.; Seven, P.; Yılmazer, M.M.; Agˇın, H.; Apa, H. Are clinical features and cardiac biomarkers at admission related to severity in pediatric acute myocarditis?: Clinical features and cardiac biomarkers in pediatric acute myocarditis. *Arch. Pediatrie* **2022**, *29*, 376–380. [CrossRef]
86. Canter, C.E.; Simpson, K.E. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation* **2014**, *129*, 115–128. [CrossRef]
87. Huang, Y.-J.S.; Higgs, S.; Vanlandingham, D.L. Emergence and re-emergence of mosquito-borne arboviruses. *Curr. Opin. Virol.* **2019**, *34*, 104–109. [CrossRef]
88. Da Silveira, L.T.C.; Tura, B.; Santos, M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 8. [CrossRef]

CAPÍTULO 2

Cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study

Jandir Mendonça Nicacio

Carlos Dornels Freire de Souza

Orlando Vieira Gomes

Beatriz Vasconcelos Souza

João Augusto Costa Lima

Rodrigo Feliciano do Carmo

Sávio Luiz Pereira Nunes

Vanessa Cardoso Pereira

Naira de Souza Barros

Ana Luiza Santos de Melo

Lucca Gabriel Feitosa Lourencini

Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães

Diego Guerra de Albuquerque Cabral

Ricardo Khouri

Manoel Barral-Netto

Anderson da Costa Armstrong

Artigo publicado na Viruses

https://doi.org/10.3390/v16121902; (FI: 4.7; Qualis A2)

[2] Onde se lê “vulnerable” entenda “neglected”

viruses
MDPI

Cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study

Jandir Mendonça Nicacio [1,2,*,†], Carlos Dornels Freire de Souza [1,3], Orlando Vieira Gomes [1,2], Beatriz Vasconcelos Souza [4], João Augusto Costa Lima [5], Rodrigo Feliciano do Carmo [1], Sávio Luiz Pereira Nunes [6], Vanessa Cardoso Pereira [2], Naiara de Souza Barros [7], Ana Luiza Santos de Melo [7], Lucca Gabriel Feitosa Lourencini [7], Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães [8,9], Diego Guerra de Albuquerque Cabral [10], Ricardo Khouri [11,12,13], Manoel Barral-Netto [11,12,14] and Anderson da Costa Armstrong [1,2,*,†]

1 Faculty of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco—UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil; carlos.dornels@univasf.edu.br (C.D.F.d.S.); rodrigo.carmo@univasf.edu.br (R.F.d.C.); orlando.gomes@univasf.edu.br (O.V.G)
2 Postgraduate Program in Human Ecology and Socio-Environmental Management, Bahia State University—UNEB, Juazeiro 48904-711, BA, Brazil; cardosovanessap@gmail.com
3 Postgraduation Program in Epidemiology and Health Problems Control, Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Recife, 50.670-420, PE, Brazil
4 Postgraduate Program in Human Pathology, Faculty of Medicine of Bahia, Federal University of Bahia, Salvador 40026-010, BA, Brazil; beatriz.vasconcelos@fiocruz.br (B.V.S)
5 Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; jlima@jhmi.edu (J.A.C.L)
6 Postgraduate Program in Applied Cellular and Molecular Biology, University of Pernambuco-UPE, Recife 50100-010, PE, Brazil; savionunes12@gmail.com (S.L.P.N)
7 Student at the Collegiate of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina Campus, Petrolina 56304-917, PE, Brazil. Petrolina 56304-917, PE, Brazil; naiara.souzab@discente.univasf.edu.br (N.d.S.B.); ana.melo@discente.univasf.edu.br (A.L.S.d.M.); lucca.lourencini@discente.univasf.edu.br (L.G.F.L.)
8 University of Pernambuco, College of Medicine-Serra Talhada Campus-UPE/ST, Serra Talhada, 56.909-205, PE, Brazil; jurandy.magalhaes@upe.br (J.J.F.M.)
9 Agamenon Magalhães Hospital, Serra Talhada, 50751-530, PE, Brazil
10 Central Public Health Laboratory of Pernambuco—LACEN, Recife, 50.050-215, PE, Brazil; diego.g.a.cabral@hotmail.com (D.G.A.C)
11 Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Institute Gonçalo Moniz, Salvador 40296-710, BA, Brazil; ricardo_khouri@hotmail.com (R.K.); manoel.barral@fiocruz.br (M.B.-N.)
12 Federal University of Bahia School of Medicine—UFBA, Salvador, 40170-110, BA, Brazil
13 Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium
14 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Investigação em Imunologia, University of São Paulo, São Paulo 05347-902, SP, Brazil
* Correspondence: jandir.nicacio@univasf.edu.br (J.M.N.); anderson.armstrong@univasf.edu.br (A.d.C.A.)
† Current Address: Department of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco—UNIVASF, Petrolina 56304-917, PE, Brazil.

Citation: Nicacio, J.M.; Souza, C.D.F.d.; Gomes, O.V.; Souza, B.V.; Lima, J.A.C.; do Carmo, R.F.; Nunes, S.L.P.; Pereira, V.C.; Barros, N.d.S.; Melo, A.L.S.d.; et al. Cardiac Biomarkers in a Brazilian Indigenous Population Exposed to Arboviruses: A Cross-Sectional Study. Viruses 2024, 16, 1902. https://doi.org/10.3390/ v16121902

Received: 02 October 2024

Revised: 02 December 2024
Revised: 05 Decembre 2024

Published: 10 Decembre 2024

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Arthropod-borne viral diseases are acute febrile illnesses, sometimes with chronic effects, that can be debilitating and even fatal worldwide, affecting particularly vulnerable populations. Indigenous communities face not only the burden of these acute febrile illnesses, but also the cardiovascular complications that are worsened by

urbanization. A cross-sectional study was conducted in an Indigenous population in the Northeast Region of Brazil to explore the association between arboviral infections (dengue, chikungunya, and Zika) and cardiac biomarkers, including cardiotrophin 1, growth differentiation factor 15, lactate dehydrogenase B, fatty-acid-binding protein 3, myoglobin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, cardiac troponin I, big endothelin 1, and creatine kinase-MB, along with clinical and anthropometric factors. The study included 174 individuals from the Fulni-ô community, with a median age of 47 years (interquartile range 39.0 to 56.0). High rates of previous exposure to dengue, chikungunya, and Zika were observed (92.5%, 78.2%, and 95.4% anti-IgG, respectively), while acute exposure (anti-IgM) remained low. The biomarkers were linked to age (especially in the elderly), obesity, chronic kidney disease, and previous or recent exposure to chikungunya. This study pioneers the use of Luminex xMAP technology to reveal the association between cardiac inflammatory biomarkers and exposure to classical arboviruses in an Indigenous population undergoing urbanization.

Keywords: arboviruses; cardiac involvement; dengue; chikungunya; Zika; cardiac biomarkers

1. Introduction

Arthropod-borne viral diseases are emerging, debilitating acute febrile illnesses with serious long-term consequences that threaten nearly 4 billion people in tropical and subtropical areas [1]. West Nile virus, Zika virus, dengue, and chikungunya virus are examples of emerging viruses that can cause chronic diseases, mainly when they affect the central nervous or musculoskeletal system, such as neurological syndromes, chronic joint pain, arthritis, and congenital Zika syndrome. [1–5]. These diseases impact various cultural and socioeconomic groups across different regions, particularly individuals with comorbidities such as hypertension, diabetes, heart disease, and obesity [6,7]. Historically more prevalent in tropical areas, their incidence has expanded in recent decades to temperate climates, affecting both urban populations and rural or traditional communities [8]. Once neglected and underestimated, these diseases now exhibit both endemic and epidemic patterns, causing acute systemic manifestations, often with severe and debilitating cardiac involvement. In this context, dengue, chikungunya, and Zika pose the greatest challenges to public health [2,9,10].

Dengue fever is a significant global health issue that affects all continents and puts about half of the world's population at risk. It results in an estimated 400 million infections and 22,000 deaths annually [11]. In August 2024, Brazil reported over 6.5 million probable cases, more than twice as many as in 2023, with an incidence rate of 3205 per 100,000 inhabitants [12]. Furthermore, chikungunya has been reported in over 100 countries, with Brazil recording 254,562 probable cases and an incidence rate of 125.4 per 100,000 inhabitants in the same period [12,13]. Chikungunya virus disease has been associated with an increased risk of death for up to 84 days after symptom onset, including deaths from cerebrovascular diseases, ischemic heart diseases, and diabetes [14]. The Zika virus, responsible for Zika fever, emerged in 2015 with major outbreaks in South America associated with microcephaly. It was declared an international health emergency by the World Health Organization in 2016. By August 2024, Brazil had reported over 6568 probable cases, with an incidence rate of 3.2 per 100,000 inhabitants [12,15].

Both urban and rural traditional communities, especially Indigenous populations, are among the groups most affected by arboviral diseases and the urbanization process [16]. In Brazil, approximately 1,694,836 self-identified Indigenous people belong to 305 ethnic groups and speak 274 languages. The majority (58.9%) live in rural areas, while 41.1%

reside in urban regions, and they represent nearly 1% of Brazil's total population [17]. Even those who live predominantly in rural areas are affected by urbanization, as proximity to urban centers affects their way of life and significantly impacts the health of their communities [18], leading to an increase in cardiovascular diseases caused by acute febrile illnesses or chronic non-communicable diseases [19–22].

Cardiovascular diseases are chronic non-communicable diseases that significantly impact public health, and they are the leading cause of mortality worldwide, with over 17 million deaths per year. This is especially true for people over 70 years of age. Their impact is also greater in low-income populations and vulnerable communities, which account for more than three-quarters of these deaths [23,24]. In the context of arboviruses, cardiovascular disease is a concerning issue, as the number of infected Indigenous people is increasing, leading to a higher risk of cardiovascular complications [25,26].

The role of arboviruses as potential triggers or contributors to cardiovascular disease, including subclinical conditions, has been investigated in recent years, but their impact on vulnerable Indigenous communities remains poorly understood. However, arboviruses are known to be associated with both direct and indirect damage to the myocardium, along with increased expression of cytokines such as interleukin 6 (IL-6), interleukin 13 (IL-13), interleukin 18 (IL-18), interleukin 1 beta (IL-1β), and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) [21,22]. In addition, biomarkers such as growth differentiation factor 15 (GDF-15), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) have shown considerable importance in the detection and management of cardiovascular diseases, especially heart failure, in patients affected by various diseases [27–29].

Despite the growing number of studies on cardiovascular disease prediction [30], studies focusing on serum biomarkers in populations with limited access to health services have yet to be completed. They show solid predictive potential for risk, especially when correlated with obesity, kidney disease, gender, age, and lifestyle [31]. However, more research is needed in this area, particularly in Indigenous populations. These groups are at different stages of demographic and epidemiological change, and there is still a limited understanding of how they develop cardiovascular disease, especially given the different influences of the urbanization process.

The biomarkers investigated include inflammatory cytokines, peptides, enzymes, and proteins. CT-1, for example, is a member of the IL-6 cytokine family that was originally characterized as a factor that induces cardiomyocyte hypertrophy and survival (cytoprotective and regulatory effects) and specifically protects against ischemic damage [28,32]. GDF-15, in turn, is a cytokine of the transforming growth factor beta family that is present in small amounts in tissue and plasma. Its expression is upregulated by stress and tissue damage and is associated with inflammatory conditions of the myocardium. It is also a cardioprotective protein and a biomarker for cardiovascular risk [33].

Lactate dehydrogenase B (LDH-B), a subunit of the lactate dehydrogenase enzyme, plays a central role in cardiac energy metabolism by utilizing lactic acid, a by-product of anaerobic glycolysis, as an energy substrate during myocardial ischemia. This process underscores its cardioprotective role under ischemic conditions, possibly attenuating cardiac hypertrophy [34–36]. Fatty-acid-binding protein 3 (FABP-3), predominantly expressed in cardiomyocytes, facilitates intracellular lipid transport and metabolism. FABP-3 is released into the bloodstream when the sarcolemma is damaged, such as in ischemia, and is an early biomarker of cardiac injury [37]. Myoglobin, a monomeric heme protein in cardiac and skeletal muscle, is a highly sensitive marker of myocardial damage, particularly in acute ischemia. In addition to its role in oxygen transport, it regulates nitric oxide and reactive oxygen species, emphasizing its pathophysiological importance [38].

NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), an inactive fragment of the prohormone released by ventricular cardiomyocytes under wall stress, is widely recognized as a guideline-recommended biomarker of heart failure. Elevated NT-proBNP levels indicate increased cardiac stress and are associated with poor prognosis in patients with heart failure [39,40]. These biomarkers provide a multifaceted view of cardiac health and information about metabolic, structural, and functional cardiac changes in different pathophysiological states.

Cardiac troponin I (cTnI), encoded by the TNNI3 gene, is a highly specific marker of myocardial injury, including acute myocardial infarction. Elevated cTnI levels indicate cardiomyocyte damage, as emphasized in the American College of Cardiology and American Heart Association guidelines [41]. Similarly, big endothelin-1 (big ET-1), the biologically inactive precursor of endothelin-1, exerts significant effects by reducing cardiac output, promoting myocardial hypertrophy, and stimulating collagen synthesis in cardiac fibroblasts [42].

This study aims to describe the cardiac biomarkers in an Indigenous population exposed to arboviruses (dengue, chikungunya, and Zika). Exposure was assessed through serological markers (IgM and IgG), indicating past or recent infections. The study population comprised individuals from a traditional Indigenous community, distinguished by their cultural and historical ties to the region, and did not include recent migrants or newcomers to the area. Additionally, the study explores the relationships between these biomarkers and clinical, demographic, and anthropometric characteristics to better understand the unique profile of this population.

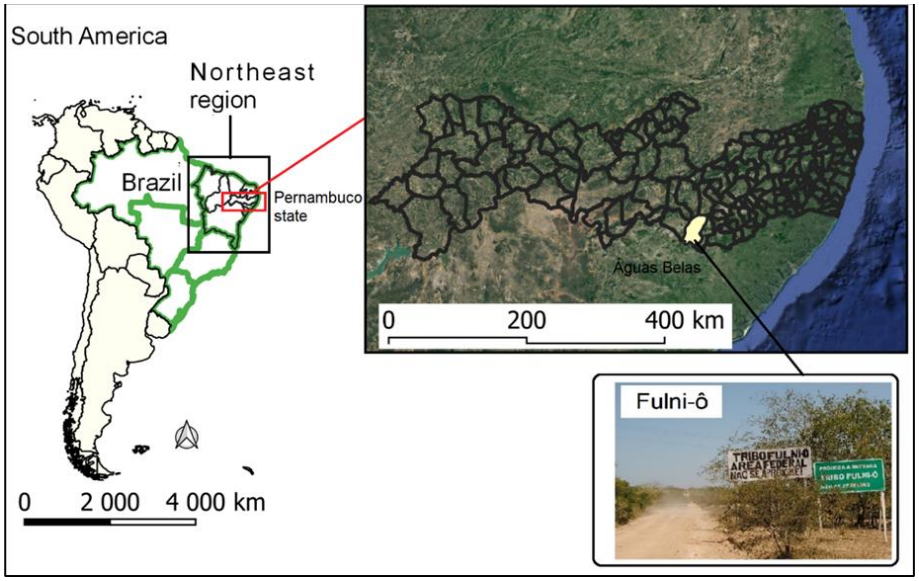
2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

This is a descriptive, cross-sectional study conducted as an ancillary study of the first phase of the Project of Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI), which occurred between August 2016 and June 2017. The PAI study protocol has been previously described [43]. Briefly, the PAI study was initiated in 2016 as an observational study whose primary objective was to assess cardiovascular health in two Indigenous groups with different levels of urbanization (Fulni-ô and Truka Peoples) and a fully urbanized control group in the city of Juazeiro, Bahia, Brazil [43].

For the current analysis, we only included individuals from the Fulni-ô community. The Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, acronym in Portuguese) has differentiated this population on the basis of anthropological, ethnolinguistic, socio-demographic, geographical, cultural, and self-identifying characteristics [44]. The Fulni-ô People live in the municipality of Águas Belas along the banks of the Ipanema River, a tributary of the São Francisco River, in the Agreste region of the state of Pernambuco, Brazil. This area covers 12,000 square meters and is home to 5627 people who show signs of limited urbanization. They preserve their Indigenous language, which is taught in schools, and maintain cultural and religious practices, including at least three months of seclusion a year, during which non-Indigenous people are prohibited from entering [43] (Figure 1).

Figure 1- Location of the study area. Fulni-ô ethnic group, Águas Belas, Pernambuco, Brazil.



This study included all individuals over 29 years of age who received care through the PAI. The research and healthcare visits took place between August 2016 and June 2017, during which clinical, demographic, and anthropometric data were collected by completing a structured form (Supplementary File S1).

The following exclusion criteria were applied: clinical manifestations of heart failure, history of acute coronary events requiring hospitalization, dialysis-dependent renal failure, history of surgery for peripheral artery disease or heart disease, cerebrovascular diseases requiring hospitalization, and participants with restrictions on blood collection and storage.

2.2. Anthropometric Parameters and Clinical Data

Data on age, sex, weight, and body mass index (BMI) were collected from the Fulni-ô Indigenous community following the PAI research protocol [43]. BMI classification adhered to World Health Organization standards as follows: underweight (<18.5), normal (18.5 to 24.9), overweight (25 to 29.9), and obese (≥30) [45]. Participants self-reported hypertension diagnoses and medication use, with details available in a Supplementary File. Blood pressure was measured three times using an Omron® BP785 IntelliSense® monitor, following Brazilian Society of Cardiology guidelines. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or use of hypertension medication [46]. Diabetes was identified by an HbA1c level of 6.5% or higher or diabetes medication use [47]. The estimated glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI creatinine equation, excluding the variable of race [48]. Participants were classified into the following six categories: G1—normal/high (≥ 90 mL/min/1.73 m^2), G2—mildly decreased (60 to 89 mL/min/1.73 m^2), G3a—mildly to moderately decreased (45 to 59 mL/min/1.73 m^2), G3b—moderately to severely decreased (30 to 44 mL/min/1.73 m^2), G4—severely decreased (15 to 29 mL/min/1.73 m^2), and G5—kidney failure (<15 mL/min/1.73 m^2) [47].

The research process respected Indigenous religious practices and rights. Individuals with serious health problems, including those who did not meet the study's inclusion criteria, were cared for by a specialized medical team and referred to treatment centers to promote community health. Thus, the working team conducted research and focused on providing comprehensive care to the community.

2.3. Study Variables

The following variables were analyzed: sociodemographic factors (sex and age); obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2); systemic arterial hypertension; diabetes mellitus; chronic kidney disease; serology for arboviruses (dengue, chikungunya, and Zika); and the following cardiac markers: cardiotrophin 1 (CT-1), growth differentiation factor 15 (GDF-15), lactate dehydrogenase B (LDH-B), fatty-acid-binding protein 3 (FABP-3), myoglobin, NT-proBNP, cardiac troponin I (cTnI), big endothelin 1 (ET-1), and creatine kinase MB (CKMB).

2.4. Serum Collection for Biomarker Analysis and Arbovirus Serology

Cardiac biomarkers were assessed using the Cardiac Disease 9-Plex Human ProcartaPlex™ kit (EPX090-15809-901), which enables cardiovascular research by analyzing the following nine protein biomarkers: CT-1, GDF-15, LDH-B, FABP-3, myoglobin, NT-proBNP, cTnI, big ET-1, and CKMB. This was achieved through Luminex xMAP technology (multi-analyte profiling), which utilizes differentially dyed capture beads for each target in a multiplex ELISA-like assay. The ProcartaPlex immunoassays allow the simultaneous analysis of multiple proteins in a single sample, providing an efficient and accurate method for detecting cytokines and cardiac biomarkers [49,50].

Peripheral blood sampling was performed by venipuncture in the right or left antecubital fossa. After appropriate antisepsis, 5 to 10 mL of venous blood was collected and transported in refrigerated boxes at 2 to 8 °C. The serum was then centrifuged in 1.5 mL Eppendorf tubes and stored at −20 to −70 °C. These samples were stored at the Instituto Gonçalo Moniz, FIOCRUZ Bahia, and at the Clinical Analysis Laboratory, LPC, Salvador, Bahia.

Serological tests for anti-dengue virus IgG/IgM; anti-chikungunya virus IgG/IgM; and anti-Zika virus IgG/IgM were performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Euroimmun, code: EI 293a-9601G) according to the manufacturer's instructions. The assay utilized tetramethylbenzidine as the substrate for colorimetric detection, and optical density (OD) was measured using a spectrophotometer at 450 nm [51]. The relative index was calculated as the ratio of the sample OD to the cutoff OD provided by the kit. Values with a relative index ≥ 1.1 were considered positive; values ≥ 0.8 and <1.1 were considered borderline; and values < 0.8 were considered negative [51]. To investigate Zika seroprevalence (anti-IgG ZIKV), the manufacturer used the non-structural protein NS1 to reduce cross-reactions. A cut-off of 20 RU/mL is recommended (Euroimmun, 2017). Regarding the accuracy of the test used, the Euroimmun anti-CHIKV ELISA IgG assay (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany) showed 95.4% sensitivity and 100% specificity in validation studies on another specific population, in previous studies [51].

2.5. Statistical Analysis

A descriptive analysis of the study population was performed to characterize continuous and categorical variables. The Shapiro–Wilk test was employed to assess the normality of the distribution for continuous variables. The non-parametric Mann–Whitney U test was applied for group comparisons upon identifying a non-Gaussian distribution. Continuous variables were summarized using measures of central tendency (median) and dispersion (interquartile range), while categorical variables were presented as absolute values and proportions. Logistic regression models using generalized least squares were applied to evaluate the association between serological status for arbovirus (IgM and IgG) and inflammatory and cardiac biomarkers, when appropriate. The regression models estimated the effect size (coefficients) for each biomarker, adjusting for potential confounders. Estimates were reported with standard errors, z-values, and p-values. The

variance inflation factor was utilized to assess multicollinearity. Residual analysis was conducted to verify model assumptions, including normality, linearity, and homoscedasticity. Residuals showed no significant deviations from normality, confirming model adequacy. All statistical analyses were conducted using JASP software (Jeffreys's Amazing Statistics Program), version 0.16.1. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted for all statistical inferences.

2.6. Ethical Approval

The study received approval from the National Council on Research Ethics (CONEP, acronym in Portuguese) under number 1.488.268, the National Indigenous Peoples' Foundation (FUNAI, acronym in Portuguese) under procedure number 08620.028965/2015-66, and the Indigenous leaders of the participating groups. All participants provided written informed consent before participating in the study.

3. Results

The study included a total of 174 individuals from the Fulni-ô community, with a median age of 47 (interquartile range 39.0 to 56.0). The majority of the participants fell within the age range of 30 to 49 years (28.2%), and 18.4% (n = 32) were aged 60 years or older. The study found that 29.3% (n = 51) of the participants were obese according to the World Health Organization standards, with a slightly higher prevalence among women (31.6% compared to 25.0% for men), but this difference was not statistically significant (p = 0.365). Additionally, 17.8% (n = 31) had systemic arterial hypertension, with a higher prevalence in women compared to men (22.8% and 8.3%, respectively; p = 0.018). In the total population studied, 10.3% (n = 18) had diabetes mellitus. Nearly 30% (n = 51) were obese, and 3.4% (n = 6) had chronic kidney disease, with no significant difference between the sexes (Table 1).

Table 1. Study population characterization. Fulni-ô, Pernambuco, Brazil (n=174)

	Sociodemographic Variables		Comorbidities				Arboviruses					
Biomarker	Sex Male (n=114) Female (n=60)	Age (≥ 60 years) Yes (n=32) No (n=142)	Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) Yes (n=51) No (n=123)	Arterial hypertension Yes (n=31) No (n=143)	Diabetes mellitus Yes (n=18) No (n=154)	Chronic kidney disease Yes (n=6) No (n=128)	DENV IgM + Yes (n=8) No (n=166)	DENV IgG + Yes (n=161) No (n=158)	CHIKV IgM + Yes (n=22) No (n=152)	CHIKV IgG + Yes (n=163) No (n=11)	ZIKV IgM+ Yes (n=28) No (n=146)	ZIKV IgG + Yes (n=166) No (n=8)
Cardiotrophin-1 (MFI)	0.587	0.220	0.619	0.208	0.007 *	0.415	0.865	0.193	0.005 *	0.055	0.134	0.592
GDF-15 (MFI)	0.890	0.003 *	0.268	0.631	0.882	0.107	0.651	0.140	0.383	0.136	0.250	0.350
LDH-B (MFI)	0.437	0.781	0.968	0.457	0.002 *	0.868	0.861	0.910	0.017 *	0.004 *	0.910	0.872
FABP-3 (MFI)	0.134	0.277	0.468	0.296	0.015 *	0.448	0.124	0.471	0.433	0.460	0.578	0.588
Myoglobin (MFI)	0.001 *	0.769	0.780	0.562	0.002 *	0.884	0.197	0.053	0.996	0.188	0.800	0.471
NT-proBNP (MFI)	0.006 *	0.306	0.035 *	0.621	0.051	0.889	0.361	0.376	0.496	0.848	0.326	0.821
Troponin I (MFI)	0.555	0.844	0.682	0.276	-[1]	-[1]	0.547	0.648	0.826	0.357	0.058	0.893
Big ET-1 (MFI)	0.310	0.012 *	0.272	0.080	0.072	0.027 *	0.331	0.078	0.586	0.031 *	0.478	0.986
CKMB (MFI)	0.525	0.719	0.025 *	0.829	0.348	0.671	0.671	0.493	0.451	0.106	0.426	0.104

Legend: 1: Mann–Whitney U test; 2: chi-squared test with continuity correction for categorical variables. BMI: body mass index; CHIKV: chikungunya virus; DENV: dengue virus; eGFR: estimated glomerular filtration rate; IQR: interquartile range; ZIKV: Zika virus. *p*-values in the right column represent the statistical significance of differences between males and females for each variable.

3.1. Seroprevalence of Arboviruses

A high rate of exposure to the serologic profile of classical arboviruses was observed in this community. The prevalence of anti-DENV IgG was 92.5% (161/174), anti-CHIKV IgG was 78.2% (136/174), and anti-ZIKV IgG was 95.4% (166/174). With regard to the detection of acute exposure to arboviruses (identified by the presence of IgM antibodies), a low prevalence was found, distributed in increasing order as follows: anti-DENV IgM, 4.6%; anti-CHIKV IgM, 1—2.6%; and anti-ZIKV IgM, 16.1%, with no significant differences between sexes (Table 1). It is important to highlight that the study was conducted in a municipality situated in a hot and arid region. Although the study period coincided with the meteorological winter, there was a dry season followed by increased precipitation and rainfall starting in March 2017. Additionally, monitoring of *Aedes aegypti* larval infestation levels in households, carried out using the periodic sampling technique known as the Rapid Survey Infestation Index (LIRAa), reported a LIRAa index of 2.0 in the city of Águas Belas, a value classified as alert status [52,53].

3.2. Cardiac Biomarkers

Of the nine biomarkers analyzed, two were associated with sex (higher myoglobin levels in men and higher NT-proBNP levels in women), two with age (higher GDF-15 and big ET-1 levels in older adults), two with obesity (higher NT-proBNP and CKMB levels in participants who were obese), and one with chronic kidney disease (big ET-1). Conversely, four biomarkers showed higher serum levels in those without diabetes (CT-1, LDH-B, FABP-3, and myoglobin). In addition, no markers were associated with systemic arterial hypertension. Concerning arboviruses, no markers were associated with exposure to dengue and Zika, whether acute or past (IgG). Two markers, CT-1 and LDH-B, were associated with the presence of IgM for chikungunya, and two markers, LDH-B and big ET-1, were associated with the presence of IgG for chikungunya. (Table 2). Furthermore, LDH-B was not associated with comorbidities or age, but it showed significant associations with both the acute and chronic phases of chikungunya virus infection and participants without diabetes, according to the nonparametric analysis.

Table 2- *p*-values from the Mann–Whitney U test assessing associations between biomarker concentrations (measured in MFI) and sociodemographic, clinical, and serological variables.

	Sociodemographic Variables			Comorbidities			Arboviruses					
Biomarker	**Sex Male (n=114) Female (n=60)**	**Age (≥ 60 years) Yes (n=32) No (n=142)**	**Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) Yes (n=51) No (n=123)**	**Arterial hypertension Yes (n=31) No (n=143)**	**Diabetes mellitus Yes (n=18) No (n=154)**	**Chronic kidney disease Yes (n=6) No (n=128)**	**DENV IgM + Yes (n=8) No (n=166)**	**DENV IgG + Yes (n=161) No (n=158)**	**CHIKV IgM + Yes (n=22) No (n=152)**	**CHIKV IgG + Yes (n=163) No (n=11)**	**ZIKV IgM+ Yes (n=28) No (n=146)**	**ZIKV IgG + Yes (n=166) No (n=8)**
Cardiotrophin-1 (MFI)	0.587	0.220	0.619	0.208	0.007 *	0.415	0.865	0.193	0.005 *	0.055	0.134	0.592
GDF-15 (MFI)	0.890	0.003 *	0.268	0.631	0.882	0.107	0.651	0.140	0.383	0.136	0.250	0.350
LDH-B (MFI)	0.437	0.781	0.968	0.457	0.002 *	0.868	0.861	0.910	0.017 *	0.004 *	0.910	0.872
FABP-3 (MFI)	0.134	0.277	0.468	0.296	0.015 *	0.448	0.124	0.471	0.433	0.460	0.578	0.588
Myoglobin (MFI)	0.001 *	0.769	0.780	0.562	0.002 *	0.884	0.197	0.053	0.996	0.188	0.800	0.471
NT-proBNP (MFI)	0.006 *	0.306	0.035 *	0.621	0.051	0.889	0.361	0.376	0.496	0.848	0.326	0.821
Troponin I (MFI)	0.555	0.844	0.682	0.276	-[1]	-[1]	0.547	0.648	0.826	0.357	0.058	0.893
Big ET-1 (MFI)	0.310	0.012 *	0.272	0.080	0.072	0.027 *	0.331	0.078	0.586	0.031 *	0.478	0.986
CKMB (MFI)	0.525	0.719	0.025 *	0.829	0.348	0.671	0.671	0.493	0.451	0.106	0.426	0.104

Legend: 1- [1]For variables where variance equals 0, statistical analysis was not performed (-). BMI: body mass index; CHIKV: chikungunya virus; CKMB: creatine kinase MB; DENV: dengue virus; ET-1: endothelin 1; FABP-3: fatty-acid-binding protein 3; LDH-B: lactate dehydrogenase B; GDF-15: growth differentiation factor 15; MFI: mean fluorescence intensity; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ZIKV: Zika virus. * Indicates statistical significance ($p < 0.05$).

Figure 2 displays the cardiac and inflammatory biomarkers associated with explanatory variables, including arbovirus exposure. Additionally, detailed measures of central tendency and dispersion for these markers are provided in the Supplementary Material. The data show significant variations in the levels of markers such as CT-1, LDH-B, FABP-3, myoglobin, and big ET-1 between the groups studied, highlighting the

complexity and variability of biological responses in different health conditions (Supplementary File S2).

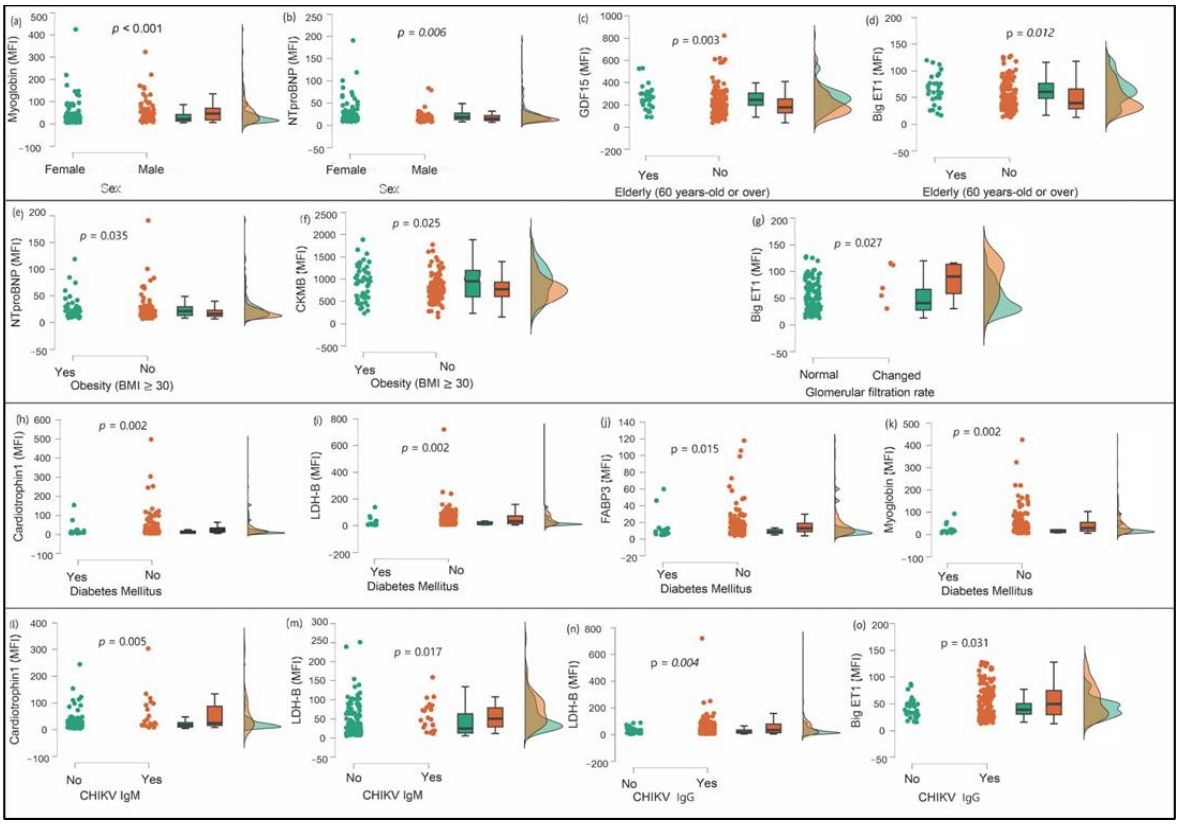


Figure 2. Distribution and comparison of cardiac and inflammatory biomarkers in relation to demographic, anthropometric, and clinical variables with statistical significance. Legend—BMI: body mass index; CKMB: creatine kinase MB; big ET-1: big endothelin 1; FABP-3: fatty-acid-binding protein 3; GDF-15: growth differentiation factor 15; LDH-B: lactate dehydrogenase B; MFI: mean fluorescence intensity; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Comparisons include (**a**,**b**) sex-specific differences in myoglobin and NT-proBNP; (**c**,**d**) age-related changes in GDF-15 and big ET-1; (**e**,**f**) biomarkers associated with obesity (NT-proBNP and CKMB); (**g**) glomerular filtration rate and big ET-1; (**h–k**) associations of diabetes mellitus; and (**l–o**) CHIKV serology (IgM and IgG) with biomarkers such as cardiotrophin 1, LDH-B, and FABP-3. Statistically significant *p*-values (<0.05) are indicated above the corresponding panels.

A logistic regression model was used to analyze the biomarkers that showed statistical significance in serological CHIKV status. The results showed a consistent association between CT-1 and acute exposure to the virus (IgM), while LDH-B was associated with previous exposure (IgG), as shown in Table 3.

Table 3. Association between chikungunya serological status (IgM and IgG) and cardiac biomarkers (measured in MFI) using generalized least squares.

	(a) Chikungunya (IgM)				
	Estimate	Standard error	z	p	VIF

(Intercept)	−0.833	1.443	−0.577	0.564	-
Cardiotrophin 1 (MFI)	0.016	0.006	2.67	0.008 *	1.196
GDF-15 (MFI)	−0.005	0.004	−1.205	0.228	2.337
LDH-B (MFI)	0.009	0.006	1.362	0.173	1.353
FABP-3 (MFI)	−0.055	0.042	−1.298	0.194	1.677
Myoglobin (MFI)	−21.39	0.008	−0.022	0.982	1.541
NT-proBNP (MFI)	−0.007	0.015	−0.458	0.647	1.068
Troponin I (MFI)	−0.091	0.199	−0.456	0.648	1.170
Big ET-1 (MFI)	0.009	0.015	0.601	0.548	2.886
CKMB (MFI)	1.870×10^{-4}	8.937×10^{-4}	0.209	0.834	1.252
(b) Chikungunya (IgG)					
	Estimate	Standard error	z	p	VIF
(Intercept)	−0.868	1.075	−0.808	0.419	-
Cardiotrophin 1 (MFI)	−0.005	0.005	−1.005	0.315	1.219
GDF-15 (MFI)	5.645×10^{-4}	0.003	0.194	0.847	2.342
LDH-B (MFI)	0.022	0.009	2.569	0.01 *	1.254
FABP-3 (MFI)	−0.022	0.015	−1.457	0.145	1.671
Myoglobin (MFI)	0.002	0.005	0.365	0.715	1.690
NT-proBNP (MFI)	−60.34	0.008	−0.068	0.946	1.099
Troponin I (MFI)	0.018	0.146	0.122	0.903	1.230
Big ET-1 (MFI)	0.015	0.015	1.008	0.313	3.038
CKMB (MFI)	0.001	7.374×10^{-4}	1.468	0.142	1.134

Legend—* Indicates statistical significance ($p < 0.05$). CKMB: creatine kinase MB; ET-1: endothelin 1; FABP-3: fatty-acid-binding protein 3; GDF-15: growth differentiation factor 15; LDH-B: lactate dehydrogenase B; MFI: mean fluorescence intensity; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; VIF: variance inflation factor. Statistically significant *p*-values (<0.05). Residuals with a normal distribution in both models. The multiple regression analyses for chikungunya (IgM and IgG) used the same sample sizes as indicated in Table 2.

Discussion

This report highlights the significant impact of dengue, chikungunya, and Zika on the Fulni-ô population, a partially urbanized Indigenous group in the Northeast Region of Brazil, with seroprevalences exceeding 90% for dengue and Zika, and nearly 80% for

chikungunya. These rates are remarkably high compared to most studies in the Americas, where prevalences are generally below 50% [54,55].

The high seroprevalence of arboviruses, particularly flaviviruses, in the Fulni-ô Indigenous community reflects the endemicity of these infections in the region, which maintain detectable IgG levels due to their long-term persistence. While IgM antibodies were detected in a lower proportion of individuals (5–16%), this pattern is consistent with a population that is predominantly in the convalescent or post-infection phase [56]. Additionally, cultural and behavioral practices, such as limited mobility outside their territory and religious activities in groups, may increase exposure to *Aedes aegypti* vectors, thereby contributing to the cumulative seroprevalence [32]. To better understand this epidemiological pattern, future studies should include longitudinal monitoring of antibody dynamics, georeferenced mapping of transmission hotspots, identification of circulating arbovirus serotypes, and enhanced vector surveillance focusing on seasonal variations. These approaches could provide valuable insights into the interplay between endemicity and community-specific risk factors.

For instance, a 2015–2016 study in a socially vulnerable community in the Northeast Region Brazil found a chikungunya prevalence of 11.8% [54], while another study in an urbanized population reported 12.8% for Zika and 50.8% for dengue [55]. Comparable high seroprevalences have only been observed in a few studies, such as 75% for chikungunya in Comoros in 2004 [57] and 74.6% for dengue in Brazil [58], typically in vulnerable and urbanizing communities. On the other hand, seroprevalence studies in Indigenous and traditional communities are much rarer. In a recent study in the Indigenous Orang Asli community in Malaysia, anti-DENV, anti-CHIKV, and anti-ZIKV IgG antibodies were detected in 46.1%, 47.3%, and 29.7% of individuals, respectively [59].

In contrast to our findings, official data from neighboring non-Indigenous municipalities (Águas Belas, Itaíba, and Iati) report a low incidence of suspected arbovirus cases based on clinical assessments between 2014 and 2016 [60]. This stark epidemiological contrast remains unexplained. Potential factors, for example, differences in healthcare access, diagnostic coverage, underreporting, environmental exposure, and social behaviors, may contribute to the observed disparities. However, the exact dynamics require further investigation.

4.1. Cardiac Biomarkers, Demographic Variables, and Comorbidities

In our study, significant sex-specific differences in cardiac biomarkers were observed in this Indigenous population exposed to arboviruses. Myoglobin levels were primarily associated with males, possibly due to their higher engagement in physical labor, consistent with findings by Dannecker et al. (2012) that indicate sex-related variations in muscle damage markers [61]. In contrast, NT-proBNP levels were higher in females, likely linked to the greater prevalence of hypertension and obesity in Indigenous women, conditions known to cause cardiac wall stress and volume overload [62,63]. Hormonal factors may also contribute to these differences; testosterone may have a protective cardiovascular effect in men, whereas estrogen and conditions such as polycystic ovary syndrome could elevate NT-proBNP in women [64]. These findings underline the importance of sex-specific factors and hormonal influences in cardiovascular risk assessment for Indigenous populations [65,66].

Another important finding of this study was the significant association between age and the biomarkers GDF-15 and big ET-1 in older individuals. GDF-15, a key regulator in aging, is known for its roles in reducing systemic inflammation, supporting mitochondrial function, and managing energy homeostasis, thus acting as a biomarker for age-related conditions and cardiovascular and renal diseases [67–70]. Similarly, elevated levels of big

ET-1 in older adults and individuals with chronic kidney disease highlight its importance as a biomarker for cardiovascular diseases, including atherosclerosis and hypertension, as well as its pathogenic role in chronic kidney disease due to its potent vasoconstrictive properties [71–73].

Furthermore, our study showed elevated NT-proBNP and CKMB levels in obese individuals and provides new insights into cardiac biomarkers in this population. In contrast to the existing literature, which often reports lower NT-proBNP levels in obese patients due to increased clearance or altered secretion, our results show the opposite [74,75]. However, other concomitant factors that produce increased cardiac stress or subclinical dysfunction and affect the results of this study must also be considered. Similarly, CKMB, a recognized marker of myocardial necrosis, may be elevated in obese individuals, reflecting increased cardiac workload [76]. These findings emphasize the need for careful interpretation of NT-proBNP and CKMB in clinical practice and possible adjustment of diagnostic thresholds for obesity to improve the diagnosis and treatment of heart failure.

4.2. Cardiac Biomarkers, Arboviruses, and Comorbidities

Arboviruses are acute diseases with chronic effects. The severity of their clinical outcome may be associated with comorbidities such as hypertension, diabetes, chronic kidney disease, and advanced age [77,78]. However, as the design of this study did not allow us to identify arboviruses by clinical severity, we were unable to investigate this association.

When exploring the relationships between biomarkers and the serological profile for arboviruses, we found that CT-1 and LDH-B were associated with the acute phase of chikungunya (anti-CHIKV IgM). CT-1, a member of the IL-6 cytokine family, is known for its role in cardiac hypertrophy and inflammation [79]. Although specific studies on CT-1 in the context of arboviral infections are lacking, IL-6 is well documented in connection with severe dengue and cardiac issues such as myocarditis [80,81]. This suggests that CT-1 might be involved in similar inflammatory pathways in this arboviral disease.

The role of LDH-B in acute chikungunya still needs to be defined. However, previous studies have noted the presence of LDH isoenzymes during chikungunya infection, suggesting an association with tissue damage or metabolic stress [82,83]. A recent study with Colombian children and adults showed a significant association between CKMB and FABP-3 in fatal cases of chikungunya, which was negative in cases with favorable clinical outcomes. [84]. These findings contribute to understanding how chikungunya influences cardiac biomarkers and systemic inflammation. Further studies are needed to clarify the exact role of LDH-B in chikungunya virus infection.

In contrast, when we examined individuals with evidence of acute exposure (anti-IgM) to dengue and Zika, we found no significant association with cardiac and inflammatory biomarkers. This may be due in part to the low rate of acute dengue exposure in our sample and the fact that dengue does not progress to the chronic phase in most cases. Exposure to Zika virus also showed no association with these biomarkers, which could indicate other mechanisms of pathogenicity, such as its neurotropic properties that mainly affect the nervous system [85].

In the Indigenous Fulni-ô population with prior but non-acute exposure to chikungunya, we identified significant associations with elevated levels of big ET-1 and LDH-B. Notably, big ET-1 was also associated with age and chronic kidney disease, but LDH-B was not associated with other comorbidities or age in this study. Big ET-1, a precursor to the potent vasoconstrictor ET-1, is widely recognized for its role in vascular dysfunction and inflammatory processes such as autoimmune arthritis [86].

LDH-B, an isoform predominantly expressed in aerobic tissues such as cardiac muscle, is more specific than total LDH in indicating cardiac stress and injury [87]. Its elevation, alongside big ET-1, may suggest a connection to the chronic inflammatory forms of chikungunya, which are characterized by increased metabolic and cardiac demands. While further research is needed, these findings underscore the potential role of these biomarkers in detecting subclinical cardiac involvement and systemic inflammation in populations exposed to arboviruses [88].

Finally, using the logistic regression model, CT-1 and LDH-B (measured in mean fluorescence intensity) remained significantly associated with chikungunya serological status in the acute phase (IgM) and chronic phase (IgG), respectively. Although CT-1 is a biomarker already known to be associated with myocardial hypertrophy and hypertension, no biomarker was associated with this comorbidity in this study. Accordingly, the role of CT-1 in the acute form of chikungunya as a possible predictor of cardiac damage needs to be investigated in Indigenous populations [89]. Therefore, it is necessary to explore this topic further with more translational studies in order to obtain this information and tools for public health strategies in the near future.

Our study has limitations, mainly due to its cross-sectional design, which precludes the establishment of causal relationships. The sample size was relatively small, particularly with regard to acute arbovirus exposure, which limits our ability to fully study the acute phase of the infections. We were unable to conduct a comprehensive clinical survey to assess the severity of acute illness or to include additional tools to assess subclinical cardiac disease, such as global longitudinal strain. Despite these limitations, it is important to emphasize the pioneering and innovative nature of this study. We analyzed cardiac inflammatory biomarkers using advanced Luminex xMAP technology in a vulnerable Indigenous population undergoing urbanization and exposed to severe health conditions, providing important insights into their cardiovascular health.

5. Conclusions

In conclusion, this study showed a high and worrying seroprevalence of dengue, chikungunya, and Zika and provided valuable insights into the association of cardiac biomarkers with serological status for arboviruses (acute and past exposure) in an Indigenous community in the Northeast Region of Brazil, affected by urbanization but still preserving some of their original characteristics. In addition, we also observed essential associations of these cardiac biomarkers and with clinical, anthropometric, sex, and age-related factors. These results underscore the urgent need for future longitudinal studies and broader epidemiologic investigations to deepen our understanding of these associations so that we can develop public health strategies in Indigenous groups.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at www.mdpi.com/xxx/s1. Supplementary File S1: Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI): Cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study; Supplementary File S2: Measures of central tendency and dispersion of variables with statistical significance in the Mann-Whitney U test.

Author Contributions: Conceptualization: J.M.N., C.D.F.d.S., A.d.C.A., J.A.C.L., R.K., O.V.G., and M.B.-N.; investigation: J.M.N., C.D.F.d.S., S.L.P.N., N.d.S.B., B.V.S., A.L.S.d.M., L.G.F.L., M.B.-N., J.J.F.d.M., D.G.d.A.C., V.C.P., and A.d.C.A.; methodology: J.M.N., C.D.F.d.S., S.L.P.N., V.C.P., M.B.-N., and A.d.C.A.; project administration: J.M.N., V.C.P., S.L.P.N., and R.F.d.C.; validation: R.F.d.C., J.J.F.d.M., B.V.S., D.G.d.A.C., C.D.F.d.S., R.K., and M.B.-N.; writing—original draft preparation: J.M.N., N.d.S.B., A.L.S.d.M., and L.G.F.L.; supervision: R.F.d.C., A.d.C.A., C.D.F.d.S., R.K., and M.B.-N.; formal analysis: J.M.N. and A.d.C.A.; writing—review and editing: J.M.N., C.D.F.d.S., R.K., M.B.-

N., J.A.C.L., and A.d.C.A.; data curation: A.d.C.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, acronym in Portuguese) of the Brazilian Ministry of Science, Technology, Innovations, and Communications (link: https://www.gov.br/cnpq/pt-br; accessed on 20 September 2024) provided logistical support and funding for the laboratory tests performed in the study under grant number 426529/2018-9. Funding was allocated to A.d.C.A.

Institutional Review Board Statement: The study received approval from the National Council on Research Ethics (CONEP, acronym in Portuguese) under number 1.488.268, the National Indigenous Peoples' Foundation (FUNAI, acronym in Portuguese) under procedure number 08620.028965/2015-66, and the Indigenous leaders of the participating groups.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analyzed during this study are not publicly available due to the protection of participant confidentiality in accordance with Brazilian law. For inquiries regarding the datasets or requests for additional analyses, please contact the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank the Fulni-ô Indigenous community for generously participating in this study. Our sincere thanks also go to the dedicated students and health team for their involvement in the meticulous data collection process. We acknowledge the Fundação Maria Emilia for the grant regarding the publication fee. The funders had no role in study design, data collection and analysis, publication decisions, or manuscript preparation.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization (WHO). Global Arbovirus Initiative [Internet]. Geneva: WHO. Available online: https://www.who.int/initiatives/global-arbovirus-initiative (accessed on 27 November 2024).
2. Girard, M.; Nelson, C.B.; Picot, V.; Gubler, D.J. Arboviruses: A global public health threat. *Vaccine* **2020**, *38*, 3989–3994. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.011. PMID: 32336601; PMCID: PMC7180381.
3. Chaintoutis, S.C.; Papa, A.; Pervanidou, D.; Dovas, C.I. Evolutionary dynamics of lineage 2 West Nile virus in Europe, 2004-2018: Phylogeny, selection pressure and phylogeography. *Mol. Phylogenetics Evol.* **2019**, *141*, 106617. https://doi.org/10.1016/j.ympev.2019.106617. PMID: 31521822.
4. Clé, M.; Eldin, P.; Briant, L.; Lannuzel, A.; Simonin, Y.; Van de Perre, P.; Cabié, A.; Salinas, S. Neurocognitive impacts of arbovirus infections. *J. Neuroinflammation.* **2020**, *17*, 233. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01904-3. PMID: 32778106; PMCID: PMC7418199.
5. Suchowiecki, K.; Reid, S.P.; Simon, G.L.; Firestein, G.S.; Chang, A. Persistent Joint Pain Following Arthropod Virus Infections. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2021**, *23*, 26. https://doi.org/10.1007/s11926-021-00987-y. PMID: 33847834; PMCID: PMC8042844.
6. Suhrbier, A. Rheumatic manifestations of chikungunya: Emerging concepts and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2019**, *15*, 597–611. https://doi.org/10.1038/s41584-019-0276-9. PMID: 31481759.
7. Lemos, J.F.; Araújo, L.M.C.; Guimarães-do-Carmo, V.J.; Cardoso, E.J.A.; da Silva Ferreira, A.I.; Barbosa, K.F.D.S.; Raposo, M.C.F.; Melo, R.S. Sedentary behavior, increasing age, and overweight/obesity increase the presence and intensity of the chronic joint pain in individuals affected by Chikungunya fever. *Clin. Rheumatol.* **2024**, *43*, 2993–3003. https://doi.org/10.1007/s10067-024-07073-5. PMID: 39031292.
8. Moizéis, R.N.C.; Fernandes, T.A.A.M.; Guedes, P.M.D.M.; Pereira, H.W.B.; Lanza, D.C.F.; Azevedo, J.W.V.; Galvão, J.M.A.; Fernandes, J.V. Chikungunya fever: A threat to global public health. *Pathog. Glob. Health* **2018**, *112*, 182–194. https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1478777. PMID: 29806537; PMCID: PMC6147074.
9. Kaagaard, M.D.; Wegener, A.; Gomes, L.C.; Holm, A.E.; Lima, K.O.; Matos, L.O.; Vieira, I.V.M.; de Souza, R.M.; Vestergaard, L.S.; Marinho, C.R.F.; et al. Potential role of transthoracic echocardiography for screening LV systolic dysfunction in patients with a history of dengue infection. A cross-sectional and cohort study and review of the literature. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0276725. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276725. PMID: 36399460; PMCID: PMC9674131.

10. Nicacio, J.M.; Gomes, O.V.; Carmo, R.F.D.; Nunes, S.L.P.; Rocha, J.R.C.F.; Souza, C.D.F.; Franca, R.F.O.; Khouri, R.; Barral-Netto, M.; Armstrong, A.D.C. Heart Disease and Arboviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses* **2022**, *14*, 1988. https://doi.org/10.3390/v14091988. PMID: 36146794; PMCID: PMC9502577.
11. Higuera, A.; Ramírez, J.D. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop.* **2019**, *190*, 99–111. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.11.010. PMID: 30444971.
12. Brasil-Ministério da Saúde. Informe Semanal nº 12—Centro de Operações de Emergências—SE 35 | 02 de Setembro de 2024. Available online: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-sna-no-12.pdf/view (accessed on 7 September 2024).
13. CDC Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). 2024. Available online: https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/data-and-maps.html (accessed on 7 September 2024).
14. Cerqueira-Silva, T.; Pescarini, J.M.; Cardim, L.L.; Leyrat, C.; Whitaker, H.; Antunes de Brito, C.A.; Brickley, E.B.; Barral-Netto, M.; Barreto, M.L.; Teixeira, M.G.; et al. Risk of death following chikungunya virus disease in the 100 Million Brazilian Cohort, 2015–2018: A matched cohort study and self-controlled case series. *Lancet Infect Dis.* **2024**, *24*, 504–513. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00739-9. PMID: 38342106.
15. World Health Organization. Zika—OPAS/OMS Organização Pan-Americana da Saúde Washington, DC: PAHO/WHO. 2024. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue (accessed on 14 April 2024).
16. Brito, M.T.F.M. Soroprevalência Para Arboviroses Humanas de Interesse em Saúde Pública Como Marcador de Impacto Ambiental em Comunidades Ribeirinhas que Vivem Sob a Influência da Usina Hidrelétrica de Tucuruí-Pará [dissertation]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2011. Available online: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFPA_db45322fb577d2d43b6ed41ef0138d23 (accessed on 7 September 2024).
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os Indígenas no Censo 2022 [Internet]. 2022. Available online: https://educa.ibge.gov.br/criancas/brasil/nosso-povo/22324-os-indigenas-no-censo-2022.html (accessed on 7 September 2024).
18. Hayes, L. An Aboriginal woman's historical and philosophical enquiry to identify the outcomes of prenatal alcohol exposure and early life trauma in Indigenous children who live in Aboriginal communities in Queensland. *UQ Espace* **2019**. https://doi.org/10.14264/uql.2020.46.
19. Mendes, A.M.; Leite, M.S.; Langdon, E.J.; Grisotti, M. O desafio da atenção primária na saúde indígena no Brasil. *Rev. Panam. Salud Publica* **2018**, *42*, e184. https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.184.
20. Crocetti, A.C.; Cubillo Larrakia, B.; Lock Ngiyampaa, M.; Walker Yorta Yorta, T.; Hill Torres Strait Islander, K.; Mitchell Mununjali, F.; Paradies Wakaya, Y.; Backholer, K.; Browne, J. The commercial determinants of Indigenous health and well-being: A systematic scoping review. *BMJ Glob. Health* **2022**, *7*, e010366. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-010366. PMID: 36319033; PMCID: PMC9628540.
21. de Souza WM, Weaver SC. Effects of climate change and human activities on vector-borne diseases. Nat Rev Microbiol. 2024 Aug;22(8):476-491. doi: 10.1038/s41579-024-01026-0. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38486116.
22. De Oliveira Vitorino, A.C.; Dos Santos, F.P. Perfil da população mais vulnerável às arboviroses. *Rev. Ibero-Am. Humanid. Ciênc Educ.* **2023**, *9*, 1446–1463.
23. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (accessed on 20 August 2024).
24. Malta, D.C.; Andrade, S.S.C.d.A.; Oliveira, T.P.; de Moura, L.; Prado, R.R.D.; Souza, M.d.F.M.d. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. *Rev. bras. Epidemiol.* **2019**, *22*, e190030. https://doi.org/10.1590/1980-549720190030.
25. Nicacio, J.M.; Khouri, R.; da Silva, A.M.L.; Barral-Netto, M.; Lima, J.A.C.; Ladeia, A.M.T.; do Carmo, R.F.; Armstrong, A.D.C. Anti-chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, e0009468. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009468. PMID: 34181663; PMCID: PMC8238182.
26. Begum, F.; Das, S.; Mukherjee, D.; Mal, S.; Ray, U. Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans. *Viruses* **2019**, *11*, 1136. https://doi.org/10.3390/v11121136. PMID: 31835302; PMCID: PMC6950149.
27. Goodman, A.G.; Rasmussen, A.L. Editorial: Host-Pathogen Interactions During Arboviral Infections. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2019**, *9*, 77. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00077. PMID: 30972308; PMCID: PMC6443840.
28. Al-Qahtani, A.A.; Alhamlan, F.S.; Al-Qahtani, A.A. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2024**, *9*, 13. https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013. PMID: 38251210; PMCID: PMC10818686.
29. Zhang, J.; Zhang, J.; Huang, C.; Wu, T.; Jin, P. Integrated biomarker profiling for enhanced heart failure management: A comprehensive study on the application of chemiluminescence detection of GDF-15 and multi-index models. *Lab. Med.* **2024**, *55*, 754–762. https://doi.org/10.1093/labmed/lmae045. PMID: 38916138.

30. Oliveira, G.M.M.; Brant, L.C.C.; Polanczyk, C.A.; Biolo, A.; Nascimento, B.R.; Malta, D.C.; Souza, M.F.M.; Soares, G.P.; Xavier Junior, G.F.; Machline-Carrion, M.J.; et al. Estatística Cardiovascular-Brasil 2020. *Arq. Bras. Cardiol*. **2020**, *115*, 308. Available online: https://www.scielo.br/j/abc (accessed on 7 September 2024).
31. Doron, D.; Muñoz, M. Marcadores cardíacos y riesgo cardiovascular. *Rev. Med. Clin. Condes* **2015**, *26*, 303–310. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.002.
32. Calabro, P.; Limongelli, G. Cytokine release syndrome: Current perspectives. *Immunotargets Ther.* **2020**, *9*, 55–64. https://doi.org/10.2147/ITT.S240188.
33. Lannou, S.; Mansencal, N.; Couchoud, C.; Lassalle, M.; Dubourg, O.; Stengel, B.; Jacquelinet, C.; Charron, P. The Public Health Burden of Cardiomyopathies: Insights from a Nationwide Inpatient Study. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 920. https://doi.org/10.3390/jcm9040920. PMID: 32230881; PMCID: PMC7230913.
34. Lin, L.; Gao, R.; Chen, L.; Wu, Z.; Wei, X.; Xie, Y. Relationship between serum lactate dehydrogenase and mortality after cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Medicine* **2022**, *101*, e31499. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000031499. PMID: 36397356; PMCID: PMC9666175.
35. Dai, C.; Li, Q.; May, H.I.; Li, C.; Zhang, G.; Sharma, G.; Sherry, A.D.; Malloy, C.R.; Khemtong, C.; Zhang, Y.; et al. Lactate Dehydrogenase A Governs Cardiac Hypertrophic Growth in Response to Hemodynamic Stress. *Cell Rep.* **2020**, *32*, 108087. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108087. PMID: 32877669; PMCID: PMC7520916.
36. Wu, Y.; Lu, C.; Pan, N.; Zhang, M.; An, Y.; Xu, M.; Zhang, L.; Guo, Y.; Tan, L. Serum lactate dehydrogenase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 12997. https://doi.org/10.1038/s41598-021-92430-6. PMID: 34155288; PMCID: PMC8217520.
37. Catalucci, D.; Latronico MV, G.; Condorelli, G. FABP3 as Biomarker of Heart Pathology. In *General Methods in Biomarker Research and Their Applications*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany,2015; pp. 439–454. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7696-8_22.
38. Adepu, K.K.; Anishkin, A.; Adams, S.H.; Chintapalli, S.V. A versatile delivery vehicle for cellular oxygen and fuels or metabolic sensor? A review and perspective on the functions of myoglobin. *Physiol. Rev.* **2024**, *104*, 1611–1642. https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2023. PMID: 38696337.
39. Cao, Z.; Jia, Y.; Zhu, B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1820. https://doi.org/10.3390/ijms20081820. PMID: 31013779; PMCID: PMC6515513.
40. Tsutsui, H.; et al. Natriuretic peptides: Role in the diagnosis and management of heart failure: A scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society. *J. Card. Fail.* **2023**, *29*, 787–804. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.02.009.
41. Ragusa, R.; Masotti, S.; Musetti, V.; Rocchiccioli, S.; Prontera, C.; Perrone, M.; Passino, C.; Clerico, A.; Caselli, C. Cardiac troponins: Mechanisms of release and role in healthy and diseased subjects. *Biofactors* **2023**, *49*, 351–364. https://doi.org/10.1002/biof.1925. PMID: 36518005.
42. Chowdhury, M.A.; Moukarbel, G.V.; Gupta, R.; Frank, S.M.; Anderson, A.M.; Liu, L.C.; Khouri, S.J. Endothelin 1 Is Associated with Heart Failure Hospitalization and Long-Term Mortality in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. *Cardiology* **2019**, *143*, 124–133. https://doi.org/10.1159/000501100. PMID: 31514181.
43. Armstrong, A.D.C.; de Souza, C.D.F.; Santos, J.M.D.; Carmo, R.F.D.; Armstrong, D.M.F.O.; Pereira, V.C.; Ladeia, A.M.; Correia, L.C.L.; Barral-Netto, M.; Lima, J.A.C. Urbanization and cardiovascular health among Indigenous groups in Brazil. *Commun. Med.* **2023**, *3*, 17. https://doi.org/10.1038/s43856-023-00239-3. PMID: 36732348; PMCID: PMC9895427.
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022: Indígenas, Primeiros Resultados do Universo: Segunda Apuração.-Rio de Janeiro: IBGE, c2023. Available online: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3103/cd_2022_indigenas.pdf (accessed on 8 September 2024).
45. World Health Organization (WHO). World Health Organization: Body Mass Index-BMI, 2021. Available online: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/%0Anutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi%0A (accessed on 7 September 2024).
46. Malachias, M.; Plavnik, F.L.; Machado, C.A.; Malta, D.; Scala, L.C.N.; Fuchs, S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1—Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq. Bras. Cardiol.* **2016**, *107* (Suppl. S3), 1–6. https://doi.org/10.5935/abc.20160151. PMID: 27819380.
47. Gomes, O.V.; Guimarães, M.P.; Nicacio, J.M.; Morena, L.; Silva, A.M.L.D.; Morais Junior, J.C.; Souza, C.D.F.; Barral Netto, M.; Lima, J.A.C.; Armstrong, A.D.C. Urbanization and kidney dysfunction in Brazilian indigenous people: A burden for the youth. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). **2023**, *69*, 240–245. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220934. PMID: 36888763; PMCID: PMC9983479.

48. Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 1737–1749. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953. PMID: 34554658; PMCID: PMC8822996.
49. Thermo Fisher Scientific. Luminex Instruments and Multiplex Assays [Internet]. Thermo Fisher Scientific; 2023. Available online: https://www.thermofisher.com:contentReference[oaicite:0]{index=0} (accessed on 8 September 2024).
50. Creative Proteomics. Luminex xMAP Technology Assay [Internet]. Creative Proteomics; 2023. Available online: https://cytokine.creative-proteomics.com:contentReference[oaicite:1]{index=1} (accessed on 8 September 2024).
51. Litzba, N.; Schuffenecker, I.; Zeller, H.; Drosten, C.; Emmerich, P.; Charrel, R.; Kreher, P.; Niedrig, M. Evaluation of the first commercial chikungunya virus indirect immunofluorescence test. *J. Virol. Methods* **2008**, *149*, 175–179. https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.01.004. PMID: 18294706.
52. LIRAa Aponta 357 Municı´Pios em Situac¸ão de Risco Para Dengue, Zika e Chikungunya [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 Nov 28. Lira. Available online: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42041-liraa-aponta-357-municipios-em-situacao-de-risco-para-denguezika-e-chikungunya (accessed on 30 August 2024).
53. APAC-Agência Pernambucana deA´ guas e Clima [Internet]. Recife-PE: Governo do Estado de Pernambuco. [entre 2016 e 2017]. Monitoramento Pluviométrico. Available online: http://www.ipa.br/indice_pluv.php#calendario_indices (accessed on 30 August 2024).
54. Anjos, R.O.; Mugabe, V.A.; Moreira, P.S.S.; Carvalho, C.X.; Portilho, M.M.; Khouri, R.; Sacramento, G.A.; Nery, N.R.R., Jr.; Reis, M.G.; Kitron, U.D.; et al. Transmission of Chikungunya Virus in an Urban Slum, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2020**, *26*, 1364–1373. https://doi.org/10.3201/eid2607.190846. PMID: 32568045; PMCID: PMC7323528.
55. Slavov, S.N.; Guaragna Machado, R.R.; Ferreira, A.R.; Soares, C.P.; Araujo, D.B.; Leal Oliveira, D.B.; Covas, D.T.; Durigon, E.L.; Kashima, S. Zika virus seroprevalence in blood donors from the Northeastern region of São Paulo State, Brazil, between 2015 and 2017. *J. Infect*. **2020**, *80*, 111–115. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.002. PMID: 31738944.
56. Fritzell, C.; Rousset, D.; Adde, A.; Kazanji, M.; Van Kerkhove, M.D.; Flamand, C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006533. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533. PMID: 30011271; PMCID: PMC6062120.
57. Sergon, K.; Yahaya, A.A.; Brown, J.; Bedja, S.A.; Mlindasse, M.; Agata, N.; Allaranger, Y.; Ball, M.D.; Powers, A.M.; Ofula, V.; et al. Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. **2007**, *76*, 1189–1193. PMID: 17556634. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.1189 PMID: 17556634.
58. Chiaravalloti-Neto, F.; da Silva, R.A.; Zini, N.; da Silva, G.C.D.; da Silva, N.S.; Parra, M.C.P.; Dibo, M.R.; Estofolete, C.F.; Fávaro, E.A.; Dutra, K.R.; et al. Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 441. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4074-4. PMID: 31109295; PMCID: PMC6528304.
59. Khor, C.S.; Mohd-Rahim, N.F.; Hassan, H.; Tan, K.K.; Zainal, N.; Teoh, B.T.; Sam, S.S.; Khoo, J.J.; Lee, H.Y.; Lim, Y.A.; et al. Serological evidence of DENV, JEV, and ZIKV among the indigenous people (Orang Asli) of Peninsular Malaysia. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 956–962. https://doi.org/10.1002/jmv.25649. PMID: 31814135.
60. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Notification Rates of Suspected Arbovirus Cases—Pernambuco. [Internet]. 2024. Available online: https://info.dengue.mat.br/report/PE/201449 (accessed on 12 September 2024).
61. Dannecker, E.A.; Liu, Y.; Rector, R.S.; Thomas, T.R.; Fillingim, R.B.; Robinson, M.E. Sex differences in exercise-induced muscle pain and muscle damage. *J. Pain* **2012**, *13*, 1242–1249. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.014. PMID: 23182229; PMCID: PMC3513404.
62. Seven, E.; Husemoen, L.L.; Ibsen, H.; Friedrich, N.; Nauck, M.; Wachtell, K.; Linneberg, A.; Jeppesen, J.L. Higher serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide associate with prevalent hypertension whereas lower associate with incident hypertension. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0117864. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117864. PMID: 25658326; PMCID: PMC4320109.
63. Sanchez, O.A.; Jacobs, D.R., Jr.; Bahrami, H.; Peralta, C.A.; Daniels, L.B.; Lima, J.A.; Maisel, A.; Duprez, D.A. Increasing aminoterminal-pro-B-type natriuretic peptide precedes the development of arterial hypertension: The multiethnic study of atherosclerosis. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 966–974. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000500. PMID: 25909698; PMCID: PMC4410427.

64. Jones, T.H.; Kelly, D.M. Randomized controlled trials—mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. *Asian J. Androl.* **2018**, *20*, 120–130. https://doi.org/10.4103/aja.aja_6_18. PMID: 29442075; PMCID: PMC5858094.
65. Karadağ, C.; Yoldemir, T. Relation of NT-probnp levels and cardiovascular disease risk factors in lean women with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol.* **2019**, *39*, 1154–1159. https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1603213. PMID: 31215274.
66. Cignarella, A.; Bolego, C.; Barton, M. Sex and sex steroids as determinants of cardiovascular risk. *Steroids* **2024**, *206*, 109423. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2024.109423. PMID: 38631602.
67. Liu, H.; Huang, Y.; Lyu, Y.; Dai, W.; Tong, Y.; Li, Y. GDF15 as a biomarker of ageing. *Exp. Gerontol.* **2021**, *146*, 111228. https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111228. PMID: 33421539.
68. Siddiqui, J.A.; Pothuraju, R.; Khan, P.; Sharma, G.; Muniyan, S.; Seshacharyulu, P.; Jain, M.; Nasser, M.W.; Batra, S.K. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2022**, *64*, 71–83. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002. PMID: 34836750; PMCID: PMC8957514.
69. Moon, J.S.; Goeminne, L.J.E.; Kim, J.T.; Tian, J.W.; Kim, S.H.; Nga, H.T.; Kang, S.G.; Kang, B.E.; Byun, J.S.; Lee, Y.S.; et al. Growth differentiation factor 15 protects against the aging-mediated systemic inflammatory response in humans and mice. *Aging Cell.* **2020**, *19*, e13195. https://doi.org/10.1111/acel.13195. PMID: 32691494; PMCID: PMC7431835.
70. Kato, E.T.; Morrow, D.A.; Guo, J.; et al. Growth Differentiation Factor 15 and Cardiovascular Risk: Individual Patient Meta-Analysis. *Eur. Heart J.* **2023**, *44*, 293–300. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac577.
71. Chen, Z.; Shi, A.; Wang, Z.; Chen, Y.; Lin, Y.; Su, M.; Dong, H.; Laptseva, N.; Hu, Y.; Flammer, A.J.; et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 in patients with light chain cardiac amyloidosis. *Heart* **2024**, *110*, 1124–1132. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324000. PMID: 39084705.
72. Lin, Y.J.; Juan, C.C.; Kwok, C.F.; Hsu, Y.P.; Shih, K.C.; Chen, C.C.; Ho, L.T. Endothelin-1 exacerbates development of hypertension and atherosclerosis in modest insulin resistant syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, *460*, 497–503. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.017. PMID: 25824048.
73. Zager, R.A.; Johnson, A.C.; Andress, D.; Becker, K. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury. *Kidney Int.* **2013**, *84*, 703–712. https://doi.org/10.1038/ki.2013.157. PMID: 23698233; PMCID: PMC3788861.
74. Baldassarre, S.; Fragapani, S.; Panero, A.; Fedele, D.; Pinach, S.; Lucchiari, M.; Vitale, A.R.; Mengozzi, G.; Gruden, G.; Bruno, G. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: Overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovasc. Diabetol.* **2017**, *16*, 119. https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z. PMID: 28946871; PMCID: PMC5613356.
75. Kozhuharov, N.; Martin, J.; Wussler, D.; Lopez-Ayala, P.; Belkin, M.; Strebel, I.; Flores, D.; Diebold, M.; Shrestha, S.; Nowak, A.; et al. Clinical effect of obesity on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide cut-off concentrations for the diagnosis of acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **2022**, *24*, 1545–1554. https://doi.org/10.1002/ejhf.2618. PMID: 35851710; PMCID: PMC9804229.
76. Salvadori, A.; Fanari, P.; Ruga, S.; Brunani, A.; Longhini, E. Creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme during and after exercise testing in normal and obese young people. *Chest* **1992**, *102*, 1687–1689. https://doi.org/10.1378/chest.102.6.1687. PMID: 1446472.
77. Badawi, A.; Ryoo, S.G.; Vasileva, D.; Yaghoubi, S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 107–113. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.018. PMID: 29277382; PMCID: PMC7110669.
78. Silva, G.B., Jr.; Pinto, J.R.; Salani Mota, R.M.; Pires Neto, R.J.; Daher, E.D.F. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016–2017. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. **2019**, *113*, 221–226. https://doi.org/10.1093/trstmh/try127.
79. Tran, L.; Radwan, I.; Minh, L.H.N.; Low, S.K.; Hashan, M.R.; Gomaa, M.D.; Abdelmongy, M.; Abdelaziz, A.I.; Mohamed, A.; Tawfik, G.M.; et al. Role of cytokines produced by T helper immune-modulators in dengue pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* **2021**, *216*, 105823. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105823. PMID: 33421421.
80. Levy, A.; Valero, N.; Espina, L.M.; Añez, G.; Arias, J.; Mosquera, J. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *104*, 16–23. https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.06.013. PMID: 19733377.
81. Imad, H.A.; Phumratanaprapin, W.; Phonrat, B.; Chotivanich, K.; Charunwatthana, P.; Muangnoicharoen, S.; Khusmith, S.; Tantawichien, T.; Phadungsombat, J.; Nakayama, E.; et al. Cytokine Expression in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever Patients with Bleeding and Severe Hepatitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2020**, *102*, 943–950. https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0487. PMID: 32124729; PMCID: PMC7204576.
82. Peinado, R.D.S.; Martins, L.G.; Pacca, C.C.; Saivish, M.V.; Borsatto, K.C.; Nogueira, M.L.; Tasic, L.; Arni, R.K.; Eberle, R.J.; Coronado, M.A. HR-MAS NMR Metabolomics Profile of Vero Cells under the Influence of Virus Infection and

nsP2 Inhibitor: A Chikungunya Case Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 1414. https://doi.org/10.3390/ijms25031414. PMID: 38338694; PMCID: PMC10855909.

83. Rollé, A.; Schepers, K.; Cassadou, S.; Curlier, E.; Madeux, B.; Hermann-Storck, C.; Fabre, I.; Lamaury, I.; Tressières, B.; Thiery, G.; et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 891–894. https://doi.org/10.3201/eid2205.151449. PMID: 27088710; PMCID: PMC4861514.
84. Acosta-Reyes, J.; Rico, A.; Bayona-Pacheco, B.; Navarro-Lechuga, E.; Muñoz, F.L.; Campo, A.; Beracaza, K.; Viasus, D.; Mercado, M. High levels of cardiovascular biomarkers in fatal Chikungunya virus infection. *Acta Trop.* **2023**, *237*, 106705. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106705. PMID: 36183865.
85. Araujo, A.Q.; Silva, M.T.; Araujo, A.P. Zika virus-associated neurological disorders: A review. *Brain* **2016**, *139 Pt 8*, 2122–2130. https://doi.org/10.1093/brain/aww158. PMID: 27357348.
86. Freeman, B.D.; Machado, F.S.; Tanowitz, H.B.; Desruisseaux, M.S. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci.* **2014**, *118*, 110–119. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.021. PMID: 24780317; PMCID: PMC4538933.
87. Jha, R.K.; Jain, P.; Khandolkar, A.; Dhok, A. Study of LDH Isoenzymes in Myocardial Infraction at Vidharbha Region (Central India). *Indian J. Forensic Med. Toxicol.* **2021**, *15*, 4466–4471. https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i2.15084.
88. Ferreira, A.S.; Baldoni, N.R.; Cardoso, C.S.; Oliveira, C.D.L. Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **2021**, *63*, e16. https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163016.
89. Cotella, J.I.; Sauce, A.L.; Saldarriaga, C.I.; Perez, G.E.; Farina, J.M.; Wyss, F.; Sosa Liprandi, A.; Mendoza, I.; Múnera, A.G.; Alexander, B.; et al. Chikungunya and the Heart. *Cardiology* **2021**, *146*, 324–334. https://doi.org/10.1159/000514206. PMID: 33789296.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

CAPÍTULO 3

Arbovirus Exposure and Subclinical Myocardial Dysfunction in an Indigenous Population in Northeast Brazil: a cross-sectional study

Jandir Mendonça Nicacio

Carlos Dornels Freire de Souza

Ricardo Khouri

Vanessa Cardoso Pereira

Rodrigo Feliciano do Carmo

Pedro Vinícius Amorim de Medeiros Patriota

Sávio Luiz Pereira Nunes

Jeová Cordeiro de Morais Júnior

Manoel Barral-Netto

João Augusto Costa Lima

Anderson da Costa Armstrong

Artigo publicado na *BMC Infectious Disease*

https://link.springer.com/journal/12879

(FI: 3.4; Qualis A3)

[3] Onde se lê “vulnerable” entenda “neglected”

BMC Infectious Diseases https://doi.org/10.1186/s12879-024-10320-4

RESEARCH **Open Access**

Arbovirus exposure and subclinical myocardial dysfunction in an Indigenous population in Northeast Brazil: a cross-sectional study

Jandir Mendonça Nicacio[1,2,10*], Carlos Dornels Freire de Souza[1,3], Ricardo Khouri[4,5,6], Vanessa Cardoso Pereira[2], Rodrigo Feliciano do Carmo[1], Pedro Vinícius Amorim de Medeiros Patriota[1], Sávio Luiz Pereira Nunes[7], Jeová Cordeiro de Morais Júnior[1], Manoel Barral-Netto[4,5,8], João Augusto Costa Lima[9] and Anderson da Costa Armstrong[1,2]

Abstract

Background Human activities, such as urbanization and climate change, have facilitated the spread of arboviruscarrying vectors, disproportionately affecting vulnerable traditional Indigenous communities.

Objective To explore the relationships between subclinical myocardial dysfunction, assessed by global longitudinal strain (GLS), and comprehensive arbovirus serology in an Indigenous population, while also describing the serological and epidemiological profile of dengue, chikungunya, and Zika viruses.

Methods This ancillary study is part of the first phase (2016–2017) of the Project of Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI), a cross-sectional study involving participants from two Indigenous communities with different degrees of urbanization and a highly urbanized city in Northeast Brazil. We assessed the seroprevalence of dengue, chikungunya, and Zika viruses in the Fulni-ô Indigenous community, the less urbanized and most traditional group. Additionally, we explored the relationship between these viruses and subclinical heart disease, assessed by speckle-tracking echocardiography-derived GLS.

Results One hundred seventy-four participants were included, with a median age of 45.0 years (interquartile range 38.0–55.0). The majority were female (58.6%; *n* = 102). The prevalence of anti-ZIKV IgG was 95.3%; anti-DENV IgG was 85.8%, and anti-CHIKV IgG was 70.9%. GLS abnormalities were detected in nearly half (48.3%) of the cohort. However, no significant association was found between arbovirus serology and GLS.

Conclusions The findings reveal a high prevalence of positive serology for arboviruses and a significant rate of subclinical cardiac dysfunction. There was no significant association between reduced left ventricular longitudinal strain and positive arbovirus serology, likely due to the limited number of participants with indications of acute contact with the viruses studied. However, the unprecedented and relevant results of this study are noteworthy, as they address critical public health issues, particularly in vulnerable populations. Further research is needed to explore these findings in more depth.

Keywords Indigenous population, Arbovirus, Global longitudinal strain, Dengue, Chikungunya, Zika

*Correspondence:
Jandir Mendonça Nicacio
jandir.nicacio@univasf.edu
br

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder.

Introduction

Arboviruses represent a severe threat to public health. They affect almost 30% of the global population, especially in densely populated urban areas [1]. Dengue, chikungunya, and Zika are of particular concern, as these infections can lead to both acute and chronic health problems, including cardiovascular complications, which in some cases are fatal [2, 3].

Dengue fever is a significant global health concern reported on all continents [4]. Approximately half of the world's population is at risk, with an estimated 400 million infections and 22,000 deaths annually [5]. According to the World Health Organization (2014), it is categorized into three groups: dengue without alarm signs, dengue with alarm signs, and severe dengue [6]. Brazil has reported over 4,5 million probable dengue cases as of early May 2024, more than doubling the cases in 2023, with an incidence rate of 2,216/100,000 inhabitants [7].

Chikungunya cases have been identified in more than 100 countries in the Americas, Africa, Asia, Europe, and the Pacific Ocean [5]. Brazil has reported over 173,441 probable cases as of early May 2024, with an incidence rate of 85.41/100,000 inhabitants [7]. The Zika virus (ZIKV), responsible for Zika fever, was initially reported only in sporadic cases before 2007. However, in 2015, major outbreaks emerged in South America, particularly in Brazil, where an alarming increase in cases of microcephaly led the World Health Organization to classify Zika as an international health emergency until 2016 [8–10].

In recent decades, human activities have increasingly contributed to the spread of vector-borne diseases. Rapid urbanization, often near forested areas, encroachment on natural habitats, inadequate waste management, and climate change have all created favorable conditions for arbovirus-carrying vectors to thrive in urban and rural settings. Consequently, humans have become central hosts in the transmission of arboviruses, bridging the gap between wild and urban transmission cycles [5, 11, 12].

This increasing behavior of arboviruses has consequently generated an increase in clinical complications. A systematic review and a meta-analysis have shown the considerable burden of cardiac involvement in arboviral infections. For example, the global pooled incidence of cardiac events in dengue fever was found to be 27.21%, with myocarditis being particularly common in people under 20 years of age [11]. Chikungunya was also found to have a high incidence of cardiac events, with a pooled incidence of 32.81% [11].

In tropical areas, where the *Aedes* mosquito vector (*Aedes sp.*) is well adapted, human behavior and climate change have contributed to explosive outbreaks of severely debilitating and sometimes fatal diseases [2, 3, 13, 14]. Arboviruses such as dengue, chikungunya, and Zika are increasingly recognized for their potential cardiovascular complications, especially among vulnerable populations. The relationship between these arboviruses and cardiovascular health is complex, involving both direct effects of the virus on cardiac tissue—such as inflammation and myocardial injury—and indirect effects mediated by the host's immune response, including the release of cytokines like TNF-α and IL-6, 13 and 18 which are known to contribute to myocardial dysfunction and heart failure in the long term [15].

Although epidemiological data are limited, preliminary studies indicate a concerning level of arbovirus exposure among Indigenous populations in Brazil's Northeast Region, with anti-CHIKV IgG prevalence rates exceeding 78% [16]. Environmental factors, such as land-use changes, including agricultural expansion and the spread of invasive plant species, further elevate arbovirus transmission risk by modifying mosquito habitats [17]. Indigenous communities are particularly vulnerable due to their reliance on subsistence farming, which increases their exposure to vector populations, and often face limited access to healthcare resources. This scenario of vulnerability heightens the risk of undiagnosed cardiovascular complications, such as subclinical myocardial dysfunction, underscoring the need for studies that can address early identification and intervention strategies for these populations [17].

Atypical and severe clinical manifestations may occur with myocarditis, pericarditis, heart failure, and arrhythmias, such as atrial fibrillation. They are often underdiagnosed and have increasing mortality, particularly in outbreak areas. Epidemiologic studies addressing this issue are very scarce, especially when it comes to the evaluation of early subclinical cardiac abnormalities [11, 18].

Two-dimensional speckle-tracking echocardiography is a quantitative, cost-effective, and practical bedside procedure that enables a more detailed assessment of early subclinical cardiac abnormalities by examining variations in myocardial strain, with a very favourable reproducibility

profile [19–22]. Global longitudinal strain (GLS) is a more sensitive indicator of left ventricular dysfunction and a better predictor of mortality and adverse cardiovascular events than left ventricular ejection fraction in various clinical contexts, such as chronic kidney disease, arboviruses, and obesity [23–25].

In this study, we explore the relationships between subclinical myocardial dysfunction assessed by GLS and comprehensive arbovirus serology in an Indigenous population in the Northeast Region of Brazil, also describing the serological and epidemiological profile of dengue, chikungunya, and Zika viruses in this population.

Methods

Study design and population

This is a descriptive, cross-sectional study conducted as an ancillary study of the first phase of the Project of Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI), which occurred between August 2016 and June 2017. The PAI study protocol has been previously described [26]. Briefly, the PAI study was initiated in 2016 as an observational study whose primary objective was to assess cardiovascular health in two Indigenous groups with different levels of urbanization (Fulni-ô and Truka peoples) and a fully urbanized control group in the city of Juazeiro, Bahia, Brazil. The study included male and female volunteers aged 30 to 70 years, without known cardiovascular disease or renal failure requiring dialysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from all participants [27].

For the current analysis, we only included individuals from the Fulni-ô community who underwent serologic testing for dengue, chikungunya, and Zika. The Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) has differentiated this population on the basis of anthropological, ethno-linguistic, socio-demographic, geographical, cultural and self-identifying characteristics [28]. The Fulni-ô people are located in the municipalities of Águas Belas, on the edge of the Ipanema River, a tributary of the São Francisco River, in the Agreste region of Pernambuco State. It covers an area of 12,000 m^2 with 5,627 people, showing signs of less urbanization (Fig. 1) [28].

The social organization of the Fulni-ô is based on strong family and community ties, structured around a leadership hierarchy that includes chiefs and a council of elders who are responsible for important community decisions. The economic activities of the Fulni-ô primarily include family farming, services, crafts, small businesses and land leasing, supplemented by financial support through government programs [29].

Anthropometric parameters and clinical data

Data on age, sex, weight, and body mass index (BMI) were collected from the Fulni-ô Indigenous community using the PAI research protocol [26]. Age was categorized for analysis as 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years, and ≥ 60 years. The classification of BMI followed the World Health Organization criteria, with the categories of underweight (< 18.5), normal (≥ 18.5 and < 25), overweight (≥ 25 and < 30), and obese (≥ 30) [30]. The participants were interviewed to obtain information on their self-reported diagnosis of hypertension and the use of medications, are provided in Supplementary file. Three blood pressure measurements were taken using an Omron® BP785 IntelliSense® automatic blood pressure monitor, following the guidelines recommended by the Brazilian Society of Cardiology [31]. Hypertension was defined as having a systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg, a diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg, or the use of medication for hypertension. Diabetes was

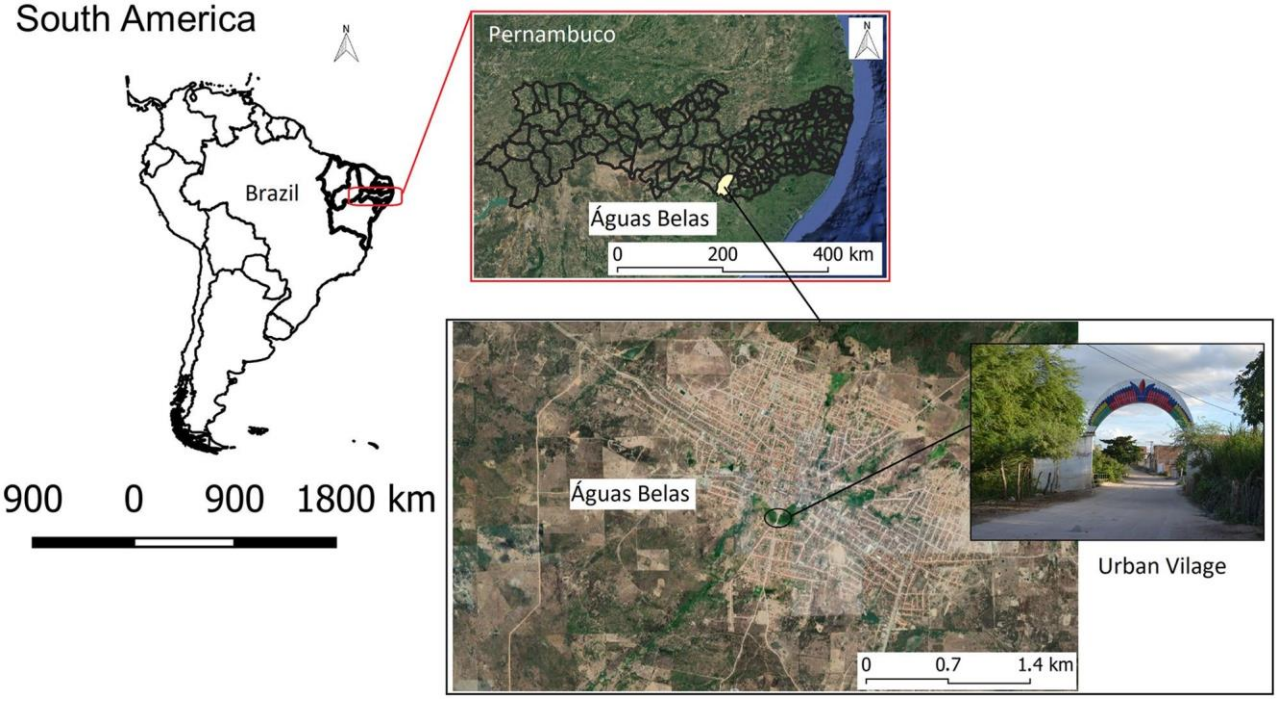


Fig. 1 Territorial area of the Fulni-ô Indigenous community

diagnosed based on an HbA1c level of 6.5% or higher or the use of diabetes medications [26, 27, 32]. Four Indigenous health workers from the community received specialized training to ensure accurate data collection. Their strong ties to the community naturally facilitated cultural sensitivity and guaranteed respectful engagement throughout the research process. Additionally, all activities within the Indigenous community and data collection process honored Indigenous peoples' religious practices and rights. Indigenous individuals with serious abnormalities, even if they did not meet the inclusion criteria, received care from a specialized medical team and, if necessary, were referred for specialized treatment to promote community health. **Arbovirus serology**

Peripheral blood sampling was performed by venipuncture in the right or left antecubital fossa. After appropriate antisepsis, 5 to 10 ml of venous blood was collected and transported in refrigerated boxes at 2 to 8 ˚C. The serum was then centrifuged in 1.5 ml Eppendorf tubes and stored at − 20 to − 70 ˚C. These samples were stored at the Instituto Gonçalo Moniz, FIOCRUZ Bahia, and at the Clinical Analysis Laboratory, LPC, Salvador, Bahia. Serological tests for anti-dengue virus IgG/IgM; antichikungunya virus IgG/IgM; and anti-Zika virus IgG/IgM by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from Euroimmun (code: EI 293a-9601G) were performed according to the manufacturer's instructions. Values with a relative index ≥ 1.1 were considered positive. Values ≥ 0.8 and < 1.1 were considered borderline, and values < 0.8 were considered negative. Regarding the accuracy of the test used, the Euroimmun anti-CHIKV ELISA IgG assay (EUROIMMUN AG, Lüeebeck, Germany) showed 95.4% sensitivity and 100% specificity in validation studies on another specific population, in previous studies. Only positive and negative tests were considered for the analysis [33].

The detection of these antibodies is widely used in diagnosing arbovirus infections and in seroepidemiological investigations. IgM antibodies are initially produced in response to acute infection and usually disappear after a few weeks to months. On the other hand, IgG antibodies are produced later and remain detectable for more extended periods. Therefore, IgM indicates a recent or acute infection, while the detection of IgG suggests a past infection or a previously acquired immune response. The serological profile of IgG and IgM antibodies in public health is crucial for understanding the epidemiology of arboviruses. It provides information on the spread of the virus in the population and helps to guide control and prevention measures [34]. The information and data of the Indigenous population contained in this study are protected by the laws of the Brazilian government and in compliance with the Declaration of Shared Guiding Principles for the Management of Geospatial Information [35].

Speckle-tracking echocardiography

The echocardiography study protocol has been published in detail [26]. Importantly, all echocardiography-derived images were acquired in the Indigenous communities by an experienced cardiologist with specific echocardiography training on a GE Vivid Q Portable Scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). A single experienced reader, who was blinded to the arboviral serological status of the patients, did all the off-line imaging readings afterwards.

The speckle-tracking echocardiography acquisition and interpretation followed a standardized protocol similar to that of the CARDIA study [21]. Examinations were analysed offline in the software TOMTEC-ARENA Imaging Systems GmbH, RN: 10,216,710,392, which presents known feasibility and accuracy [36]. The standard apical four-chamber, three-chamber, two-chamber views, along with parasternal long-axis and parasternal short-axis view views at mitral area, papillary muscles, and apex were obtained, ensuring a frame rate of > 40 fps and documenting three consecutive cardiac cycles. Blind analysis was used to calculate the Global Longitudinal Strain (GLS) and the average longitudinal strain of the two-, three-, and four-chamber assessments [20, 21]. Six myocardial wall segments (inferoseptal, anterolateral, anterior, inferior, anteroseptal, and inferolateral) were examined, resulting in a total of 18 segments. If necessary, the area of interest was manually readjusted. If tracking still needed to be improved, the segment in question was excluded. We adopted the terminology 'lower GLS,' referring to values that are less negative, thereby expressing smaller systolic shortening. Based on the current recommendations from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging in adults, GLS < 20% was considered abnormal [20]. An imaging example is given in Fig. 2.

Statistical analysis

The Shapiro-Wilk test was used to assess data distribution. Continuous variables are presented as medians (interquartile range, IQR), while categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies (%). Categorical variables were compared using Pearson's chisquare test or Fisher's exact test, with logistic regression applied when necessary. Unadjusted and adjusted odds ratios for age and BMI were calculated. Differences in continuous variables between sex-specific groups were

evaluated using the Mann-Whitney U test. A generalized linear model with multiple regression was employed to identify factors associated with variations in mean GLS, incorporating age, sex, obesity, and hypertension as independent variables. No collinearity was detected (variance inflation factor (VIF) < 5). Residual analysis was conducted to verify model assumptions, including normality, linearity, and homoscedasticity. Residuals showed no significant deviations from normality, confirming model adequacy. Statistical analyses were conducted using JASP version 0.3.18 (University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands), with a significance threshold of 5% and a 95% confidence interval.

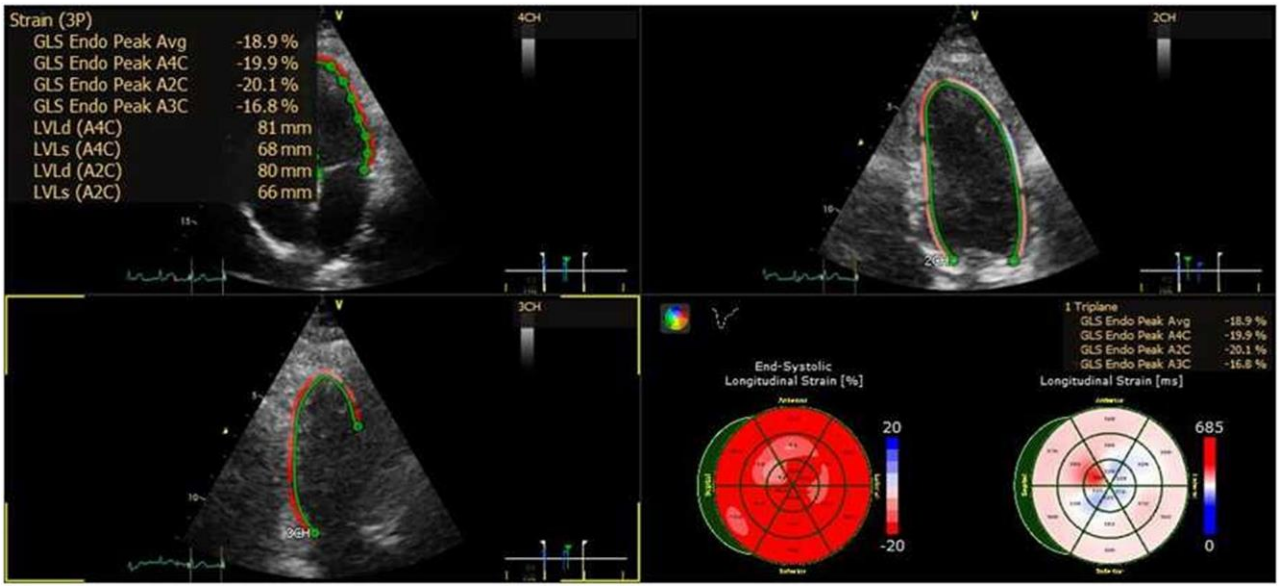


Fig. 2 The representative curve of a 56-year-old female Indigenous participant, showing longitudinal strain of the left ventricle in two-chamber, threechamber, and four-chamber views. In the lower right corner, longitudinal strain bull's eye plot

Table 1 Demographic, clinical, and serological profile of the studied population

Variable	All *N* = 174	Female *N* = 102	Male *N* = 72	*P* value
Age, years (median; IQR)	45 (38.0–55.0)	45 (38.0–54.0)	45 (37.2–55.0)	0.776[1]
30–39 years	30.5% (*n* = 53/174)	27.5% (*n* = 28/102)	34.7% (*n* = 25/72)	0.320[2]
40–49 years	30.5% (*n* = 53/174)	35.3% (*n* = 36/102)	23.6% (*n* = 17/72)	
50–59 years	25.2% (*n* = 44/174)	22.5% (*n* = 23/102)	29.2% (*n* = 21/72)	
≥ 60 years (elderly)	13.8% (*n* = 24/174)	14.7% (*n* = 15/102)	12.5% (*n* = 9/72)	
BMI ≥ 30 kg/m^2 (obesity)	29.8% (52/174)	34.3% (35/102)	23.6% (17/72)	0.190[2]
Arterial hypertension	21.8% (*n* = 38/174)	30.4% (*n* = 31/102)	9.7% (*n* = 7/72)	< 0.001[2]
Diabetes mellitus	6.3% (*n* = 11/174)	5.8% (*n* = 6/102)	6.9% (*n* = 5/72)	0.348[2]
IgM + DENV	5.3% (*n* = 6/113)	4.2% (*n* = 3/71)	7.0% (*n* = 3/42)	0.504[2]
IgG + DENV	85.8% (*n* = 109/127)	88.0% (*n* = 66/75)	82.7% (*n* = 43/52)	0.399[2]
IgM and/or IgG + DENV	80.7% (*n* = 109/135)	81.5% (*n* = 66/81)	79.6% (*n* = 43/54)	0.789[2]
IgM + CHIKV	7.5% (*n* = 8/107)	9.0% (*n* = 6/67)	5.0% (*n* = 2/40)	0.452[2]
IgG + CHIKV	70.9% (*n* = 95/134)	69.1% (*n* = 56/81)	70.9% (*n* = 39/53)	0.579[2]
IgM and/or IgG + CHIKV	72.6% (*n* = 98/135)	70.7%(*n* = 58/82)	75.5% (*n* = 40/53)	0.547[2]
IgM + ZIKV	12.5% (*n* = 15/120)	12.9% (*n* = 9/70)	12.0% (*n* = 6/50)	0.889[2]
IgG + ZIKV	95.3% (*n* = 121/127)	94.8% (*n* = 73/77)	96% (*n* = 48/50)	0.757[2]
IgM and/or IgG + ZIKV	94.6% (*n* = 122/129)	94.8% (*n* = 74/78)	94.1% (*n* = 48/51)	0.853[2]

Legend: [1]Mann-Whitney U test; 2Chi-square test; BMI: body mass index; CHIKV: chikungunya virus; DENV: dengue virus; IQR: interquartile range; ZIKV: Zika virus

Results

A total of 174 patients were enrolled. These patients were Indigenous individuals from the Fulni-ô community, with a median age of 45.0 years (interquartile range 38.0–55.0). The majority were female (58.6%; $n = 102$). The majority fell within the age range of 30 to 49 years (61.0%), while 13.8% were aged 60 years or older (Table 1). Approximately one third of the population ($n = 52$) met the criteria for obesity according to the World Health Organization standards, with a higher prevalence among women (34.3% compared to 23.6% for men); however, this difference was not statistically significant ($p = 0.190$). In addition, 21.8% ($n = 38$) had systemic arterial hypertension, with a higher prevalence in females when compared to males (30.4% and 9.7%, respectively; $p < 0.001$). Regarding cardiovascular risk factors in the total population studied, 6.3% ($n = 11$) had diabetes mellitus, and nearly 30% ($n = 52$) were obese, with no significant difference between the sexes (Table 1).

A high rate of exposure to the serologic profile of classical arboviruses was observed in this community. The prevalence of anti-ZIKV IgG was 95.3% (121/127); antiDENV IgG was 85.8% (109/135), and anti-CHIKV IgG was 70.9% (95/134). With regard to the detection of acute exposure to arboviruses (identified by the presence of IgM antibodies), a low prevalence was found, distributed in descending order as follows: anti-ZIKV IgM, 12.5%; anti-CHIKV IgM, 7.5%; and anti-DENV IgM, 5.3%, with no significant differences between sexes (Table 1).

GLS manifested alterations in nearly half (48.3%) of the Indigenous population under study, affecting 52.9% of women and 41.7% of men, with no significant difference observed (Fig. 2). When examining longitudinal strain parameters in the apical twochamber (AP2), three-chamber (AP3), and fourchamber (AP4) views separately, a significant difference emerged in the AP2 and AP3 views, with strain more compromised in women compared to men after adjustments for age and BMI (odds ratio 1.76 [1.70–2.05], p < 0.001; odds ratio 1.70 [1.55–1.87], p < 0.001, respectively), as shown in Table 2.

When the longitudinal strain was evaluated as a continuous variable, the worst performance was in the apical three-chamber view (− 18.5%), with no difference related to sex. In addition, the median GLS in the whole sample was − 16.6% [interquartile range (− 22.2; −18.1)], i.e., abnormal, indicating left ventricular systolic dysfunction in this population during the study period (Table 2).

Regarding the relationships between GLS and the serological profile for the arboviruses studied, no association was found for IgM or IgG with chikungunya virus, dengue, and Zika. However, it is noteworthy that, in this observational study, the recent viral exposure was low, as measured by anti-IgM serology (Table 3).

In the quantitative evaluation, we compared the median GLS values and the Indigenous population's serological status for arboviruses; no statistical differences were found for either. The same result is for the performance of the longitudinal strain in the apical two-, three-, and four-chamber views (Fig. 3).

A multiple regression model was employed to identify factors associated with variations in mean GLS, with age, sex, obesity and hypertension included as independent variables. These variables were selected based on evidence suggesting that they may influence GLS due to their demonstrated associations with cardiovascular function [20, 37–39]. The inclusion of these independent variables also allows for the assessment of potential collinearity and ensures that the observed associations with GLS are not confounded by the interaction between predictors. Additionally, we included the female sex in the regression model, given the high prevalence of hypertension in this group. In univariate and multiple regression analyses, only age was associated with GLS, with worse performance for older ages (Table 4).

Table 2 Strain parameters of the indigenous population and their distribution by sex

Strain parameters longitudinal strain	All	Female	Male	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*	*P* value
AP2 (abnormal)	36.8% (64/174)	43.1% (44/102)	27.8% (20/72)	1.97 (1.03–3.77) $p = 0.037^1$	1.76 (1.70–2.05) $p < 0.001$	
AP3 (abnormal)	62.1% (105/169)	67.0% (67/100)	55.1% (38/69)	1.66 (0.88–3.11) $p = 0.117^1$	1.70 (1.55–1.87) $p < 0.001$	
AP4 (abnormal)	49.1% (85/100)	52.5% (53/101)	44.4% (32/72)	1.38 (0.75–2.53) $p = 0.297^1$	1.43 (0.762–2.69) $p = 0.014$	
GLS (abnormal)	48.3% (84/174)	52.9% (54/102)	41.7% (30/72)	1.57 (0.86–2.90) $p = 0.142^1$	1.67 (0.88–3.145) $p = 0.01$	
AP 2, % (median; IQR)	−20.5 (− 22.9; −18.4)	−20.3 (− 22.7; −17.9)	−20.8 (− 23.4; −18.8)	-	-	0.611^2

AP 3, % (median; IQR)	−18.5 (− 21.4; −16.2)	−17.9 (− 21.2; −16.1)	−17.3 (− 21.2; −16.1)	-	-	0.575[2]
AP 4, % (median; IQR)	−19.9 (− 22.7; −18.2)	−19.9 (− 22.0; −18.2)	−19.9 (− 22.0; −18.2)	-	-	0.746[2]
GLS, % (median; IQR)	−16.6 (− 22.2; −18.1)	−19.4 (− 21.6; −18.1)	−19.8 (− 22.6; −18.2)	-	-	0.585[2]

Legend: [1]Logistic regression; [2]Mann-Whitney U test; AP2: apical two-chamber; AP3: apical three-chamber; AP4: apical four-chamber; CI: confidence interval; GLS: global longitudinal strain; IQR: interquartile range; OR: odds ratio. * Adjusted for body mass index and age

Table 3 Relationship between GLS classification and serology result for arboviruses (DENV, CHIKV, ZIKV)

	Abnormal (GLS < 20%)		**Normal (GLS > 20%)**		**Total**		
Anti-DENV IgM							
Negative	46	90.2%	61	98.4%	107	94.7%	0.053[1]
Positive	5	9.8%	1	1.6%	6	5.3%	
Total	51	100%	62	100%	113	100%	
Anti-DENV IgG							
Negative	5	8.8%	13	18.6%	18	14.2%	0.115[1]
Positive	52	91.2%	57	81.4%	109	85.8%	
Total	57	100%	70	100%	127	100%	
Anti-DENV IgM and/or IgG							
Negative	8	13.3%	18	24%	26	19.3%	0.118[2]
Positive	52	86.7%	57	76%	109	80.7%	
Total	60	100%	75	100%	135	100%	
Anti-CHIKV IgM							
Negative	44	91.7%	55	93.2%	99	92.5%	0.761[1]
Positive	4	8.3%	4	6.8%	8	7.5%	
Total	48	100%	59	100%	107	100%	
Anti-CHIKV IgG							
Negative	17	27.9%	22	30.1%	39	29.1%	0.773[2]
Positive	44	72.1%	51	69.9%	95	70.9%	
Total	61	100%	73	100%	134	100%	
Anti-CHIKV IgG and/or IgM							
Negative	16	26.2%	21	28.4%	37	27.4%	0.781[2]
Positive	45	73.8%	53	71.6%	98	72.6%	
Total	61	100%	74	100%	135	100%	
Anti-ZIKV IgM							
Negative	49	90.7%	56	84.4%	105	87.5%	0.332[1]
Positive	5	9.3%	10	15.2%	15	12.5%	
Total	54	100%	66	100%	120	100%	

Anti-ZIKV IgG							
Negative	1	1.8%	5	7.1%	6	4.7%	0.155[1]
Positive	56	98.2%	65	92.9%	121	95.3%	
Total	57	100%	70	100%	127	100%	
Anti-ZIKV IgM and/or IgG							
Negative	2	3.4%	5	7%	7	5.4%	0.370[1]
Positive	56	96.6%	66	93%	122	94.6%	
Total	58	100%	71	100%	129	100%	

Legend: CHIKV: chikungunya virus; DENV: dengue virus; ZIKV: Zika virus. [1]Exact Fisher test; [2]Chi-square test

Discussion

This is a pioneering study to analyze the relationships between a comprehensive serological profile for classic arboviruses and state-of-the-art assessment of subclinical myocardial disease in a generally young and healthy Indigenous population that maintains its traditional lifestyle, i.e. preserves the sociocultural and religious elements, while undergoing a rapid urbanization process in Northeast Brazil [27].

An earlier exploratory observational study by our group had already identified a high prevalence of CHIKV in this population [16]. In this cross-sectional observational study, we add to the initial report, emphasizing a worrying trend of increased arbovirus exposure within this traditional Indigenous community that exceeds a prevalence of 70% when including CHIKV, DENV, and ZIKV. In particular, ZIKV IgM and/or IgG antibodies were detected in over 94% of cases. Different results of anti-CHIKV seropositivity have been found in nonindigenous areas with similar geographical and climatic conditions in Brazil, such as a prevalence study in two cities in the state of Bahia, Feira de Santana and Riachão of Jacuípe, which showed an overall seropositivity of 57% and 20% between December 2015 and April 2016, respectively [40, 41]. Between 2014 and 2017, the official reporting data for suspected cases in the municipalities surrounding the Indigenous community of Fulni-ô did not exceed 20%, mainly for chikungunya and Zyka [42].

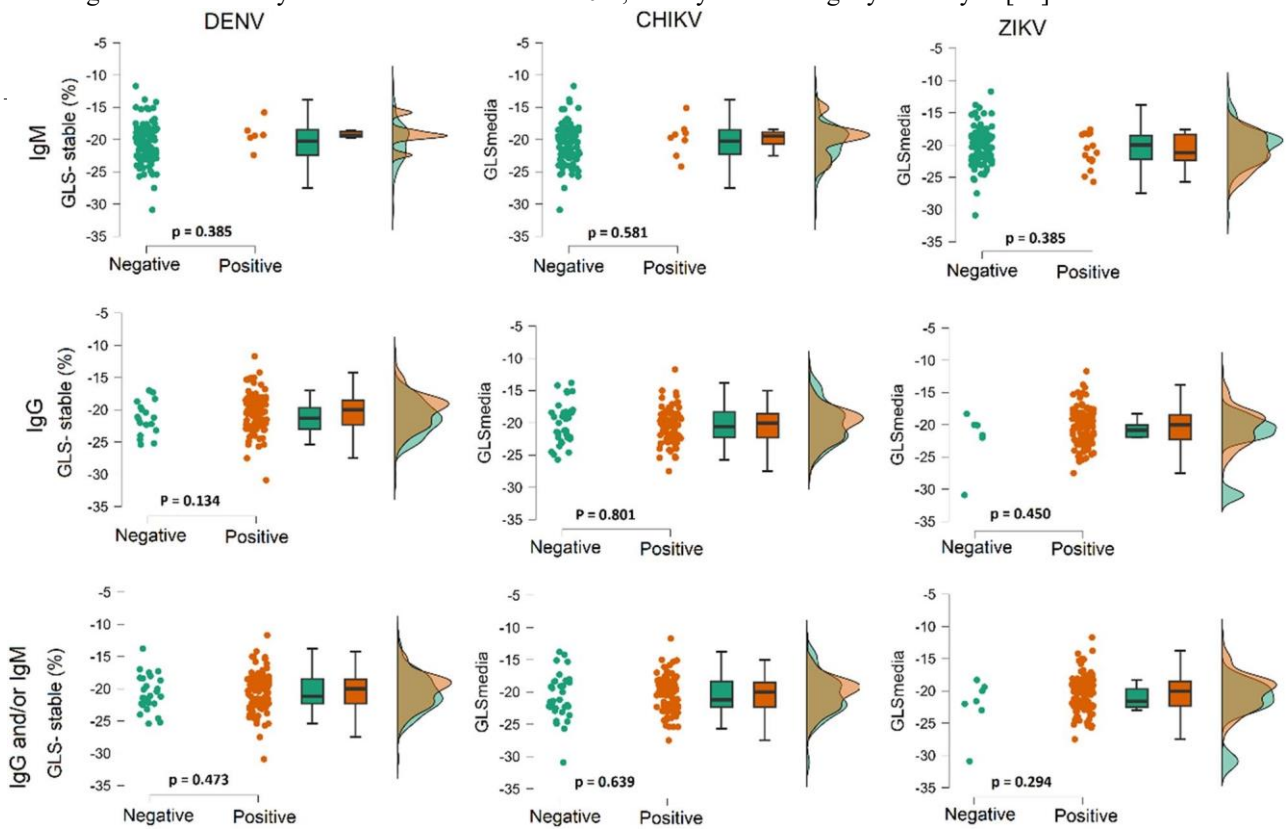


Fig. 3 Representation of the median GLS values according to the serological profile of the arboviruses. Legend: Mann-Whitney *U* test

Table 4 Univariate and multivariate logistic regression with GLS as the dependent variable

a) Univariate regression

	Estimate	Standardz error		p
Age	0.0044	0.015	2.859	0.004
Sex (female)	0.454	0.311	1.462	0.144
Obesity	0.208	0.332	0.628	0.530

Arterial hypertension	0.634	0.374	1.695	0.090	
b) Multiple regression					
	Estimate	**Standardz error**		**p**	**VIF**
Intercept	−2.404	0.783	−3.071	0.002	
Age	0.043	0.016	2.728	0.006	1.045
Sex (female)	0.433	0.331	1.306	0.191	1.024
Obesity	0.059	0.352	0.169	0.866	1.052
Arterial hypertension	0.337	0.406	0.831	0.406	1.066

Legend: Multicollinearity diagnostics (no collinearity VIF < 5). Gaussian distributed residuals (p = 0.702)

Notably, official data on the serological prevalence of arboviruses in Indigenous communities in northeastern Brazil are very scarce.

The high prevalence of arbovirus serology in this Indigenous community may be associated with high social vulnerability, which includes structural poverty, inadequate sanitation, water scarcity, and public policy inequalities. It is of worldwide importance to understand the behaviour of arboviruses in traditional Indigenous peoples, as a marked shift in arbovirus presence has been observed in recent decades, extending beyond tropical regions and triggering outbreaks in temperate climate areas [2, 5]. This global phenomenon has far-reaching short-, medium- and long-term implications, with traditional populations being particularly vulnerable. These global viral outbreaks appear to contribute to an increase in chronic diseases, which is consistent with observations in Indigenous communities in Australia [43].

An interesting finding in this study is the high rate of altered Global Longitudinal Strain (GLS) observed in the Fulni-ô Indigenous population, which tends to be more prevalent among women. However, this association was only evident in the adjusted binary outcomes model for AP2 and AP3 (Table 2), making it difficult to draw definitive conclusions regarding the influence of sex. Univariate and multiple regression analyses revealed a relationship between age and GLS abnormalities in this Indigenous population. Each additional year of age was associated with progressively higher odds of GLS dysfunction, indicating an age-related decline in systolic function (p = 0.006 in the adjusted model). This suggests that the risk of GLS deterioration increases with advancing age, underscoring age as a primary factor in subclinical systolic impairment within this population.

Although the literature on this aspect is scarce, a previous study in a non-Indigenous population exposed to dengue disease did not corroborate our findings, reporting that GLS-measured dysfunction was predominant in males [23, 25, 44]. It should be noted, however, that the results of our study may be related in part to the predominance of women with hypertension and diabetes, but especially older women, which was the parameter statically associated with subclinical cardiac dysfunction. In fact, Soufi et al. had previously reported that increased systolic pressure can affect GLS values [45].

We did not find significant associations between subclinical cardiac dysfunction quantified by GLS and seroprevalence of dengue, chikungunya, or Zika virus. This result contrasts with previous observations that indicated increased incidence of cardiac abnormalities related to arboviruses [25, 46]. In this regard, a recent review of 42 articles involving over 76,000 individuals exposed to arboviruses found an aggregate prevalence of dengue- and chikungunya-related cardiac complications of 27.2% and 33%, respectively, underscoring the importance of these arboviruses to cardiovascular health [11].

However, most previous studies found association between cardiac impairment and arboviruses in the context of acute illness. Moreover, late subsequent myocardial recovery has been reported [25, 46, 47]. In our study, less than 17% of the individuals showed serological evidence of recent contact with the investigated viral agents, as assessed by IgM serological values. Therefore, in our study, assessment of heart abnormalities by transthoracic echocardiography and two-dimensional speckle-tracking echocardiography appears to have been performed at a late stage, long after exposure to arboviruses, which may partially explain the lack of association between cardiac dysfunction and arboviruses. Still, these findings have relevant clinical implications.

Cardiac involvement appears to occur mainly in the acute phase of arbovirus infection, especially in cases characterized by increased clinical severity [11, 48]. As global outbreaks of arboviruses progress, more and

more individuals will develop these diseases. It is important to know that long-term cardiac impairment is unlikely to be widespread among young generally healthy individuals, including those from historically vulnerable traditional communities. However, it is worrying to highlight the high prevalence of subclinical cardiac dysfunction in this vulnerable population, which certainly shows that other risk factors need to be further explored [45].

This study has several methodological limitations that should be taken into account when interpreting the findings. The cross-sectional design restricts the ability to establish causal relationships between arbovirus exposure and subclinical myocardial dysfunction. Additionally, the use of non-random sampling may lead to a lack of representativeness and potential overestimation or underestimation of the observed effects. Although we accounted for variables such as age, sex, hypertension, diabetes, and obesity and employed logistic regression adjusted for age and BMI to explore factors associated with anormal Global Longitudinal Strain (GLS) in the community, potential unmeasured confounders may still influence the results. While adequate for detecting general associations, the sample size may lack the power to uncover more subtle interactions or effects. Additionally, the potential cross-reactivity of flavivirus-specific antibodies (anti-DENV and ZIKV) may have influenced the serologic results, as there is evidence that flaviviruses co-circulate in the country [49, 50]. The low rate of acute infection, as indicated by anti-IgM antibodies, along with the absence of clinical inquiry into acute-phase signs and symptoms, as well as therapies used, limits conclusions regarding the role of arboviruses in subclinical cardiac disease. Furthermore, the unique sociocultural and genetic characteristics of Indigenous communities make it difficult to generalize these findings to other populations, as these factors may influence both health outcomes and susceptibility to disease. The absence of longitudinal data restricts the ability to assess temporal changes in cardiovascular health and arbovirus exposure, limiting insights into causal mechanisms.

Conclusions

In a generally healthy Indigenous population from Northeast Brazil, our findings reveal a high prevalence of positive serology for dengue, chikungunya, and Zika, as well as a high rate of cardiac subclinical dysfunction. There was no significant association between reduced left ventricle longitudinal strain and positive arbovirus serology, which may be due the fact that few participants had indications of acute contact with the studied viruses. However, the unprecedented and relevant results of this study are noteworthy, as they address critical public health issues, particularly in vulnerable populations. Further research is needed to explore these findings in more depth.

Abbreviations

WHO World Health Organization
ZIKV Z ika Virus
GLS Global Longitudinal Strain
PAI Project of Atherosclerosis among Indigenous Populations
BMI Body Mass Index
ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CHIKV C hikungunya Viru

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s12879-024-10320-4.

Supplementary Material 1

Received: 12 August 2024 / Accepted: 5 December 2024
Published online: 20 January 2025

Acknowledgements

The authors thank the Fulni-ô Indigenous community for generously participating in this study. Our sincere thanks also go to the dedicated students and health team for their involvement in the meticulous data collection process the other investigators of the PAI study for their valuable contributions in recording the information collected. We acknowledge Fundação Maria Emilia for their support.

Author contributions

JMN, ACA, CDFS, and RFC were responsible for conceptualization, investigation, methodology, original draft preparation, and review & editing. RK, VCP, PVAMP, SLPN, and JCMJ contributed to investigation, methodology, and project administration. MBN and JACL handled investigation, methodology, validation, supervision, and review & editing. All authors declare no disclosure of interest for this contribution. All authors read and approved the final manuscript.

Funding
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq"- Ministry of Science, Technology, Innovations and Communications of Brazil (link: < https:/ /www.go v.br/cn pq/p t-br>) provided logistical support and funding for the laboratory tests performed in the study. Funding was allocated to ACA. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Data availability
The datasets generated and/or analyzed during this study are not publicly available due to the protection of participant confidentiality in accordance with Brazilian law. For inquiries regarding the datasets or requests for additional analyses, please contact the corresponding author.

Declarations

Ethical approval
The research was approved by the National Council on Research Ethics
(CONEP number 1.488.268), the National Indigenous Foundation (Fundação Nacional do Indio [FUNAI]; procedure number 08620.028965/2015-66) and the Indigenous leaders of the participating groups approved. All participants provided written informed consent before participating in the study.

Consent for publication Not applicable.

Competing interests
The authors declare no competing interests.

Author details
[9]Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
[30]Present address: Department of Medicine, Federal University of Vale do
São Francisco- UNIVASF, Petrolina, Pernambuco, Brazil

References

1. World Health Organization. Global vector control response 2017–2030. Geneva: World Health Organization. 2017. [accessed 2023 Mar 11]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259205/9789 [456] 41512978-eng.pdf?sequence=1
2. Girard M, Nelson CB, Picot V, Gubler DJ, Arboviruses. A global public health threat. Vaccine. 2020;38(24):3989–94. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.011. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32336601; PMCID: PMC7180381.
3. Araújo NJS, Macêdo MJF, de Morais LP, da Cunha FAB, de Matos YMLS, de Almeida RS, Braga MFBM, Coutinho HDM. Control of arboviruses vectors using biological control by Wolbachia pipientis: a short review. Arch Microbiol. 2022;204(7):376. https:/ /doi.or g/10.10 07/s 00203-022-02983-x. PMID: 35678877.
4. -Higuera A, Ramírez JD. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: an update. Acta Trop. 2019;190:99–111. https:/ /doi.or g/10.10 16/j .actatropica.2018.11.010. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30444971.
5. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne
6. Diseases (DVBD). 2024 [acessed 2024 Apr 13]. https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/data-and-maps.html
7. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, Dorigatti I, Holmes A. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021;21(7):1014–26. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)3060-0. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640077; PMCID: PMC8240557.
8. Brasil- Ministério da Saúde. Informe Semanal nº 09 – Centro de Operações de Emergências – SE 18 | 07 de Maio de 2024; [acessed 2024 May 13]. htt ps://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a- z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-13.pdf/view
9. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. Microbes Infect.

[3] **College of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco-UNIVASF, Petrolina, Pernambuco 56304-917, Brazil**
[4] **Postgraduate Program in Human Ecology and Socio-Environmental Management, Bahia State University- UNEB, Juazeiro, Bahia 48900-000, Brazil**
[5] **Postgraduate Program in Epidemiology and Health Problems Control - Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Recife, Pernambuco 50670-420, Brazil**
[6] **Oswaldo Cruz Foundation/Fiocruz, Institute Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia 40296-710, Brazil**

2019 Oct-Nov;21(8–9):353–360. https:/ /doi.or g/10.10 16/j .micinf.2019.04.00[7]. Epub 2019 May 31. PMID: 31158508.

10. World Health Organization. Zika—OPAS/OMS Organização Pan-Americana da Saúde Washington, DC, PAHO/WHO: 2024; [accessed 2024 Apr 14]. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-sev ere-dengue

11. Figueiredo LTM. Human urban arboviruses can infect Wild animals and Jump to Sylvatic Maintenance Cycles in South America. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:259. https:/ /doi.or g/10.33 89/f cimb.2019.00259. PMID: 31380302; PMCID: PMC6653809.

12. Nicacio JM, Gomes OV, Carmo RFD, Nunes SLP, Rocha JRCF, Souza CDF, Franca RFO, Khouri R, Barral-Netto M, Armstrong ADC. Heart Disease and arboviruses: a systematic review and Meta-analysis. Viruses. 2022;14(9):1988. https://doi.org/10.3390/v14091988. PMID: 36146794; PMCID: PMC9502577.

13. de Souza WM, Weaver SC. Effects of climate change and human activities on vector-borne diseases. Nat Rev Microbiol. 2024 Mar 14. https://doi.org/10.1038/s41579-024-01026-0. Epub ahead of print. PMID: 38486116.

14. Figueiredo LT. How are so many foreign arboviruses introduced in Brazil? Rev Soc Bras Med Trop. 2016 Nov-Dec;49(6):665–667. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0499-2018[9]. PMID: 28001211.

15. Vogels CBF, Rückert C, Cavany SM, Perkins TA, Ebel GD, Grubaugh ND. Arbovirus coinfection and co-transmission: a neglected public health concern? PLoS Biol. 2019;17(1):e3000130. https:/ /doi.or g/10.13 71/j ournal.pbio.3000130. PMID: 30668574; PMCID: PMC6358106.

16. Begum F, Das S, Mukherjee D, Mal S, Ray U. Insight into the tropism of Dengue Virus in humans. Viruses. 2019;11(12):1136. https://doi.org/10.3390/v11121136. PMID: 31835302; PMCID: PMC6950149.

17. Nicacio JM, Khouri R, da Silva AML, Barral-Netto M, Lima JAC, Ladeia AMT, do Carmo RF, Armstrong ADC. Anti-chikungunya virus seroprevalence in indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(6):e0009468. https:/ /doi.or g/10.13 71/j ournal.pntd.000946[10]. PMID: 34181663; PMCID: PMC8238182.

18. Agha SB, Alvarez M, Becker M, Fèvre EM, Junglen S, Borgemeister C. Invasive alien plants in Africa and the potential emergence of Mosquito-Borne Arboviral Diseases-A Review and Research Outlook. Viruses. 2020;13(1):32. https://doi.org/10.3390/v13010032. PMID: 33375455; PMCID: PMC7823977.

19. Cotella JI, Sauce AL, Saldarriaga CI, Perez GE, Farina JM, Wyss F, Sosa Liprandi A, Mendoza I, Múnera AG, Alexander B, et al. Chikungunya Heart Cardiol. 2021;146:324–34.

20. Kaagaard MD, Wegener A, Gomes LC, Holm AE, Lima KO, Matos LO, Vieira IVM, de Souza RM, Vestergaard LS, Marinho CRF, Dos Santos FB, Biering-Sørensen T, Silvestre OM, Brainin P. Potential role of transthoracic echocardiography for screening LV systolic dysfunction in patients with a history of dengue infection. A cross-sectional and cohort study and review of the literature. PLoS ONE. 2022;17(11):e0276725. https:/ /doi.or g/10.13 71/j ournal.pone.0276725. PMID: 36399460; PMCID: PMC9674131.

21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1–39.e14. https:/ /doi.or g/10.10 16/j .echo.2014.10.003. PMID: 25559473.

22. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, Stengel E, Sidney S, Lewis CE, Schreiner PJ, Shikany JM, Keck K, Merlo J, Gidding SS, Lima JA. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. Echocardiography. 2015;32(8):123340. https:/ /doi.or g/10.11 11/e cho.12832. Epub 2014 Nov 9. PMID: 25382818; PMCID: PMC4426079.

23. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. Cardiovasc Ultrasound. 2019;17(1):18. https://doi.org/10.1186/s12947-019-0168-9. PMID: 31477137; PMCID: PMC6720884.

24. Ikonomidis I, Andreou I, Parissis J, Iliodromitis E. Prognostic significance of global longitudinal strain in chronic kidney disease: the evidence is building. Eur J Heart Fail. 2018;20(3):569–71. https:/ /doi.or g/10.10 02/e jhf.1114. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29251808.

25. Blomstrand P, Sjöblom P, Nilsson M, Wijkman M, Engvall M, Länne T, Nyström FH, Östgren CJ, Engvall J. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):113. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0756-2. PMID: 30107798; PMCID: PMC6090791.

26. Gupta S, Gupta M, Kashyap JR, Arora SK. Early cardiovascular involvement in dengue fever: a prospective study with two-dimensional speckle tracking echocardiography. Trop Doct. 2022;52(2):285–92. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35098804.

27. Patriota PVAM, Ladeia AMT, Marques J, Khoury R, Barral A, Cruz AA et al. Echocardiography and Analysis of Subclinical Cardiovascular Diseases in Indigenous People Living in Different Degrees of Urbanization: Project of Atherosclerosis Among Indigenous Populations (Pai). Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc, v. 33, p. 8, 2020. https://doi.org/10.47593/2675-312X/202033304eabc78

28. Armstrong ADC, de Souza CDF, Santos JMD, Carmo RFD, Armstrong DMFO, Pereira VC, Ladeia AM, Correia LCL, Barral-Netto M, Lima JAC. Urbanization and cardiovascular health among indigenous groups in Brazil. Commun Med (Lond). 2023;3(1):17. https:/ /doi.or g/10.10 38/s 43856-023-00239-3. PMID: 36732348; PMCID: PMC9895427.

---

[7] **School of Medicine, Federal University of Bahia – UFBA, Salvador, Bahia 40110-909, Brazil**

[8] **Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Leuven, Belgium**

[9] **Postgraduate Program in Applied Cellular and Molecular Biology, University of Pernambuco— UPE, Recife, Pernambuco 50100-010, Brazil**

[10] **National Institute of Science and Technology for Immunology Research, University of São Paulo- USP, São Paulo 05468-901, Brazil**

29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022: indígenas, primeiros resultados do universo: segunda apuração. - Rio de Janeiro: IBGE, c2023; [acessed 2024 Apr 15]. https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3103/cd_2022_indigenas.pdf

30. Povos Indígenas no Brasil: Instituto Socioambiental [Internet]. [place unknown]: Instituto Socioambiental. 2018. General overview of Indigenous peoples [cited 2024 Oct 30]. https://pib.socioambiental.org/pt/Quadro_Geral_dos_Povos

31. World Health Organization (WHO). World Health Organization: Body mass index- BMI. 2021; [accessed 2024 Mar 11]. https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/%0Anutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi%0A

32. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of arterial hypertension: chap. 1 - Concept, Epidemiology and primary Prevention. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3 Suppl 3):1–6. https://doi.org/10.5935/abc.20160151. PMID: 27819380; PMCID: PMC5319472.

33. Gomes OV, Guimarães MP, Nicacio JM, Morena L, Silva AMLD, Morais Junior JC, Souza CDF, Barral Netto M, Lima JAC, Armstrong ADC. Urbanization and kidney dysfunction in Brazilian indigenous people: a burden for the youth. Rev Assoc Med Bras (1992). 2023;69(2):240–245. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220934. PMID: 36888763; PMCID: PMC9983479.

34. Litzba N, Schuffenecker I, Zeller H, Drosten C, Emmerich P, Charrel R, Kreher P, Niedrig M. Evaluation of the first commercial Chikungunya virus indirect immunofluorescence test. J Virol Methods. 2008;149(1):175–9. https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.01.004. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18294706.

35. Mata VE, Andrade CAF, Passos SRL, Hökerberg YHM, Fukuoka LVB, Silva SAD. Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of dengue: a systematic review and meta-analysis. Cad Saude Publica. 2020;36(6):e00225618. https://doi.org/10.1590/0102-311X00225618. PMID: 32520127.

36. United Nations Committee of Experts on Global Geospatial Information Management. *Declaration of Shared Guiding Principles for the Management of Geospatial Information* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 30]. https://ggim.un.org/documents/Declaration_Shared_Guiding_Principles.pdf

37. Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, Takeuchi M, Prater D, Weinert L, Yamat M, Mor-Avi V, Patel AR, Lang RM. Transthoracic 3D echocardiographic Left Heart Chamber quantification using an automated adaptive analytics Algorithm. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(7):769–82. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27318718.

38. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, Herregods MC, Staessen JA. Left ventricular strain and strain rate in a general population. Eur Heart J. 2008;29(16):2014–23. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn280. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18583396.

39. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, Gentian D, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014;67(8):651-8. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.009. Epub 2014 Apr 16. PMID: 25037544.

40. von Jeinsen B, Vasan RS, McManus DD, Mitchell GF, Cheng S, Xanthakis V. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: findings from the community-based Framingham Heart Study. PLoS ONE. 2020;15(12):e0243199. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243199. PMID: 33301464; PMCID: PMC7728232.

41. Dias JP, Costa MDCN, Campos GS, Paixão ES, Natividade MS, Barreto FR, Itaparica MSC, Goes C, Oliveira FLS, Santana EB, Silva NSJ, Brito CAA, Rodrigues LC, Sardi SI, Saavedra RC, Teixeira MG. Seroprevalence of Chikungunya Virus after its emergence in Brazil. Emerg Infect Dis. 2018;24(4):617–24. https://doi.org/10.3201/eid2404.171370. PMID: 29553317; PMCID: PMC5875253.

42. Cunha RV, Trinta KS, Montalbano CA, Sucupira MV, de Lima MM, Marques E et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2017; 11(1). https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005319 PMID: 28107342.

43. Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA). Situação de casos estimados. Análise integrada de dados epidemiológicos e climáticos. Dengue Panel [Internet]. Rio de Janeiro: IMPA; [cited 2024 Jul 14]. https://info.dengue.mat.br/

44. Sorenson A, Owens L, Caltabiano M, Cadet-James Y, Hall R, Govan B, Clancy P. The impact of prior Flavivirus infections on the development of type 2 diabetes among the indigenous australians. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(2):265–8. https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0727. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27001762; PMCID: PMC4973169.

45. Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, Abou R, Rotmans JI, Jukema JW, Bax JJ. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20(3):560–8. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29164753.

46. Soufi Taleb Bendiab N, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, Methia N, Latreche S, Henaoui L, Monsuez JJ, Benkhedda S. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(14):1463–72. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28728485.

47. Sandeep M, Padhi BK, Yella SST, Sruthi KG, Venkatesan RG, Krishna Sasanka KBS, Satapathy P, Mohanty A, Al-Tawfiq JA, Iqhrammullah M, Rabaan AA, Kabi A, Sah S, Rustagi S, Al-Qaim ZH, Barboza JJ, Waheed Y, Harapan H, Sah R. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health. 2023;16(11):1761–1768. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.005. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37738692. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health. 2023;16(11):1761–1768.

48. Sengupta SP, Nugurwar A, Jaju R, Khandheria BK. Left ventricular myocardial performance in patients with dengue hemorrhagic fever and thrombocytopenia as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Indian Heart J. 2013 May-Jun;65(3):276–82. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2013.04.017. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23809381; PMCID: PMC3860609.

49. Yadav DK, Choudhary S, Gupta PK, Beniwal MK, Agarwal S, Shukla U, Dubey NK, Sankar J, Kumar P. The Tei index and asymptomatic myocarditis in children with severe dengue. Pediatr Cardiol. 2013;34(6):1307–13. https://doi.org/10.1007/s00246-013-0639-y. Epub 2013 Feb 9. PMID: 23397334.

50. Estofolete CF, Terzian ACB, Colombo TE, de Freitas Guimarães G, Ferraz HC, da Junior RA, Greque GV, Nogueira ML. Co-infection between Zika and different Dengue serotypes during DENV outbreak in Brazil. J Infect Public Health. 2019 Mar-Apr;12(2):178–181. doi: 10.1016/j.jiph.2018.09.007. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30301701.

51. Kazazian L, Lima Neto AS, Sousa GS, Nascimento OJD, Castro MC. Spatiotemporal transmission dynamics of co-circulating dengue, Zika, and chikungunya viruses in Fortaleza, Brazil: 2011–2017. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(10):e0008760. https:/ /doi.or g/10.13 71/j ournal.pntd.0008760. PMID:
33104708; PMCID: PMC7644107.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

CAPÍTULO 4

Tecnologia digital como instrumento de saúde em uma comunidade indígena no Vale de São Francisco.

Jandir Mendonça Nicacio

Orlando Vieira Gomes

Vanessa Cardoso Pereira

Rafael Freitas de Oliveira Franca

Rodrigo Feliciano do Carmo

Carlos Dornels Freire de Souza

Ricardo Khouri

Felipe Guimarães Torres

Anderson da Costa Armstrong

Artigo publicado na Revista Brasileira de Educação Médica

https://doi.org/10.1590/1981-5271v47.3-2022-0343

(Qualis B1)

RBEM Revista Brasileira de Educação Médica

RELATO DE EXPERIÊNCIA

DOI: https://doi.org/10.1590/1981-5271v47.3-2022-034

Tecnologia digital como instrumento de saúde em uma comunidade indígena no Vale de São Francisco

Digital technology as a tool for health promotion in an indigenous community in the Vale de São Francisco

Jandir Mendonça Nicacio[1,2] *jandir.nicacio@univasf.edu.br*
Orlando Vieira Gomes[1,2] *orlando.gomes@univasf.edu.br*
Vanessa Cardoso Pereira[2] *cardosovanessap@gmail.com*
Rafael Freitas de Oliveira Franca[3] *rafael.franca@fiocruz.br*
Rodrigo Feliciano do Carmo[1] *carmorodrigof@gmail.com*
Carlos Dornels Freire de Souza[1] *carlos.dornels@univasf.edu.br*
Ricardo Khouri[4,5] *ricardo_khouri@hotmail.com*
Felipe Guimarães Torres[4] *felipe.torres@fiocruz.br*
Anderson da Costa Armstrong[1] *anderson.armstrong@univasf.edu.br*

RESUMO

Introdução: As comunidades tradicionais são grupos de indivíduos socialmente organizados que partilham comportamentos econômicos, socioambientais e culturais comuns. Entre elas, destacam-se as comunidades indígenas no Brasil, que vêm sofrendo o impacto da urbanização, do crescimento de doenças crônicas e epidemias e do aumento da insegurança alimentar.

Relato de experiência: Este estudo teve como objetivo descrever as experiências da equipe de saúde, quanto ao uso de uma ferramenta de gestão de dados na assistência, em uma comunidade indígena no Nordeste brasileiro. Trata-se de um relato de experiência do uso de uma ferramenta digital nas ações assistenciais em uma comunidade tradicional. A equipe de saúde foi dividida em dois grupos: agentes comunitários de saúde e estudantes de Medicina.

Discussão: A descrição das experiências e a análise das narrativas resultaram na identificação de 258 citações, que foram classificadas em 12 categorias, relacionadas ao objeto de estudo. Dentre estas, as questões ligadas aos benefícios da ferramenta foram as mais mencionadas (43,41%), em que os subgrupos abordaram diferentes reflexões. A segunda categoria mais citada se referia às limitações da ferramenta (15,11%), sendo a necessidade do sinal de internet o ponto crítico. Ou seja, esta pesquisa mostra vantagens da ferramenta na atenção à saúde, mas também explicita fragilidades inerentes ao seu uso, de modo a trazer questões importantes dessa vivência e estimular práticas semelhantes.

Conclusão: Esse relato de experiência, como método científico, traz importantes questões vivenciadas, relacionadas à aplicabilidade prática de uma ferramenta digital em uma comunidade indígena. Apesar de ser inegável que há pontos de fragilidade evidentes, eles não comprometeram o resultado afirmativo da vivência, melhorando a assistência.

Palavras-chave: Comunidades Indígenas; Tecnologia Digital; Saúde Indígena.

ABSTRACT

Introduction: *Traditional communities are groups of socially organized individuals with common economic, socio-environmental, and cultural behaviors. Brazil's indigenous communities are a prime example of these groups, suffering the impact of urbanization, the growth of chronic diseases, epidemics, and increased food insecurity.*

Experience report: *To describe the health team's experiences in the use of a data management tool for care in an indigenous community in northeastern Brazil.* **Methodology:** *This is an experience report on the use of a digital tool to assist actions in a traditional community. The health team was divided into community health agents and medical students.*

Discussion: *The description of the experiences and analysis of the narratives resulted in identifying 258 citations, classified into 12 categories related to the study scope. Of these, issues related to benefits of the tool were the most commonly mentioned (43.41%), where the subgroups addressed different reflections. The second most cited category referred to the tool's limitations (15.11%), with the need for an internet connection being the critical point. This research, therefore, shows the tool's advantages in health care but also explains weaknesses inherent to its use, raising important issues of this experience and stimulating similar practices.*

Conclusion: *This experience report, as a scientific method, addresses essential experienced issues related to the practical applicability of a digital tool in an indigenous community. Although it is undeniable that there are obvious points of weakness, these did not compromise the positive result of the experience, and care was improved.*

Keywords: *Indigenous Communities; Digital Technology; Indigenous Health.*

[1] Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil.

[2.] Programa de Pós-Graduação em Ecologia Humana e Gestão Socioambiental, Universidade do Estado da Bahia – UNEB, Juazeiro, Bahia, Brasil.

[3.] Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz, Instituto Aggeu Magalhães, Recife, Pernambuco, Brasil.

[4] Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia, Brasil.

[5.] Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Editora-chefe: Rosiane Viana Zuza Diniz. | Editor associado: Roberto Esteves.

Recebido em 16/02/23; Aceito em 05/07/23. | Avaliado pelo processo de *double blind review.*

REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA | 47 (3) : e101, 2023

INTRODUÇÃO

As comunidades tradicionais são grupos de indivíduos socialmente organizados que partilham comportamentos econômicos, socioambientais e culturais comuns. Esses indivíduos são distintos da sociedade urbanizada, como é o caso das comunidades indígenas[1]. No Brasil, a partir da década de 1990, os indígenas passaram a ser incluídos no censo demográfico nacional, e desde então houve um aumento médio anual de 10,8% até o início dos anos 2000[2]. Em 2010, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a Secretaria Especial de Saúde Indígena (Sesai) registraram a presença de 311 povos, distribuídos em 6.238 aldeias, totalizando uma população de 896.617 indígenas autodeclarados. Dentre eles, 57,7% viviam em áreas rurais oficialmente reconhecidas, enquanto apenas 36,2% residiam em áreas urbanas[2,3].

A saúde dos povos indígenas no Brasil tem enfrentado transformações e desafios nas últimas décadas, com aumento de doenças crônicas, aculturação, opressão social e urbanização, que foram agravadas pela emergência da pandemia de Covid-19[4-6]. Segundo o Comitê Nacional pela Vida e Memória dos Povos Indígenas da Associação dos Povos Indígenas do Brasil (Apib), até julho de 2022, havia a estimativa de que pelo menos 72 mil indígenas de 162 etnias tinham sido infectados, resultando em 1.315 óbitos[7]. Além disso, a crise sanitária global tem acarretado declínio nos meios de subsistência, representando uma séria ameaça à segurança alimentar dessas comunidades[8].

Ademais, as deficiências e limitações dos cursos médicos têm agravado esse cenário, uma vez que eles não capacitam o profissional no atendimento a essas populações e desconsideram suas características históricas e socioculturais[8-12]. Essa problemática fragiliza a assistência, tensiona a rede de atendimento e evidencia a inoperância das políticas públicas, o que torna essas populações ainda mais vulneráveis e agrava as desigualdades sociais[13].

Nesse contexto, a tecnologia digital desempenha um papel fundamental como ferramenta para intervenções em saúde na contemporaneidade, trazendo consigo implicações multifacetadas, como o armazenamento de dados de saúde por meio de sistemas digitais, além das inovações tecnológicas nas áreas de inteligência artificial, nanotecnologia e genômica[14,15]. Esses avanços têm potencial para impactar positivamente a assistência, proporcionando abordagens inovadoras na área da saúde[15].

Portanto, as ferramentas digitais têm alcançado um importante papel como aliadas nas estratégias assistenciais nas comunidades tradicionais. Assim, diante dos atuais desafios, diversas iniciativas nacionais e internacionais surgiram para explorar o uso dessas tecnologias na promoção da saúde e na prevenção de doenças[15-17]. A Iniciativa Global sobre Tecnologias de Saúde da Organização Mundial da Saúde visa beneficiar especialmente as comunidades vulneráveis[18]. No entanto, por causa da escassez de experiências, com pouca aplicação em saúde pública, é importante aprofundar a compreensão sobre a utilização efetiva dessa tecnologias e a adaptação delas às necessidades e realidades das comunidades indígenas[16,17].

Considerando os desafios associados às intervenções em saúde em comunidades indígenas, este estudo apresenta uma abordagem inovadora, ao explorar, de forma original, experiências do uso de ferramentas tecnológicas digitais na

comunidade indígena Truká, em Pernambuco, sob a perspectiva de profissionais de saúde e estudantes, visando inspirar políticas de saúde e estimular práticas semelhantes em outras comunidades tradicionais.

MÉTODO

Desenho do estudo e equipe assistencial

Trata-se de relato de experiência crítico-reflexivo sobre aspectos práticos vivenciados por profissionais de saúde e estudantes de Medicina no uso da tecnologia digital para coleta, armazenamento e compartilhamento de dados. Esses dados estão relacionados a ações de assistência à saúde da população indígena Truká, a fim de identificar o papel dessa ferramenta no registro e na transmissão das informações clínico-epidemiológicas, bem como descrever o impacto na assistência à comunidade, a partir de relatos experienciados, e fazer uma análise teórico-interpretativa.

Elaborou-se este relato com base nas atividades desenvolvidas pelo Projeto de Aterosclerose em Indígenas (PAI), que atua na assistência e pesquisa voltadas às populações indígenas do Nordeste brasileiro, no período compreendido entre outubro 2021 e fevereiro 2022. Este trabalho vinculouse à atuação em campo de uma equipe transdisciplinar, com abordagem assistencial e de pesquisa, composta por técnicos em enfermagem, enfermeiro, fisioterapeutas, biólogos, médicos de diferentes especialidades (cardiologista, radiologista, nefrologista, hematologista, cirurgião vascular, clínico geral), estudantes de Medicina, Biologia e Farmácia, que realizavam incursões repetidas à comunidade para proporcionar atendimentos e gerar experiências com a população local. A equipe de pesquisa, devidamente treinada, contou com a participação interinstitucional de pesquisadores do Instituto Gonçalo Moniz (IGM) – centro de pesquisa e ensino da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) situado em Salvador – que forneceram apoio logístico para o armazenamento e processamento das amostras biológicas[19].

O PAI foi aprovado por comitês institucionais de ética locais e nacionais com os pareceres nºs 1.488.268 e 5.384.313 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Recebeu ainda aprovação da agência brasileira que regulamenta os assuntos indígenas (Fundação Nacional dos Povos Índígenas – Funai: Processo nº 08620.028965/2015-66), além de ter o consentimento dos chefes das comunidades locais. Dessa forma, procedimentos adotados obedeceram aos Critérios de Ética em Pesquisa com Seres Humanos de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Grupamento indígena Truká

A comunidade indígena Truká compreende uma população de 2.891 pessoas até 2014, em uma área de seis mil metros quadrados, no munícipio de Cabrobó (no Médio São Francisco), na chamada Ilha de Assunção ou Ilha Grande que faz parte do arquipélago de Assunção. Trata-se de uma área de clima semiárido, que tem como bioma a caatinga. Sua origem data de 1722 após a Missão Assunção, na Ilha de Assunção, sendo a história desse povo marcada por intensas lutas com posseiros não indígenas pelas terras[2,19] (Figura 1).

A evolução do uso das plataformas digitais no PAI

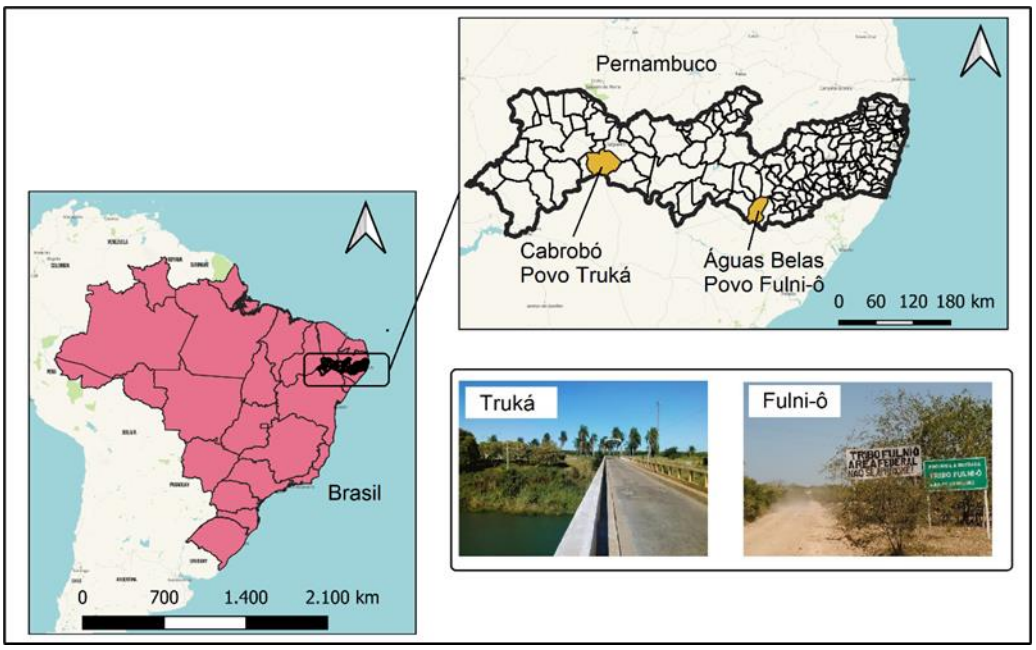
O PAI requeria o uso de ferramentas de gestão dos dados coletados em áreas indígenas do território nacional. Quando do início do PAI, ainda em 2016, a disponibilidade de sistemas com acesso à internet nas localidades indígenas era precária. Naquele momento, com o suporte do IGM/Fiocruz, o Rega Institute for Medical Research de Leuven, na Bélgica, adaptou e disponibilizou um *software* livre: RegaDB. Esse *software* foi adaptado para uso específico nessas comunidades tradicionais, utilizando a arquitetura cliente/servidor[20] por meio de uma rede local e itinerante (Rega-PAI).

O Rega-PAI possibilitou que a arquitetura cliente/ servidor fosse utilizada por meio de uma rede local que era construída temporariamente a cada visita. Em cada estação de atendimento, era disponibilizado um outro computador cliente conectado à rede local para que os dados pudessem ser diretamente inseridos no sistema e armazenados no servidor intermediário. Ao fim de cada dia, o computador utilizado como servidor era levado para cidade e conectado à internet a fim de realizar o *upload* dos dados coletados ao servidor central, localizados no IGM/Fiocruz, onde eram definitivamente armazenados sob sistemas com proteção digital aos dados e duplo *backup* (Figura 2).

A partir de 2020, passou a se discutir o uso de uma plataforma que pudesse substituir o Rega-PAI, diante do crescimento do projeto e da magnitude e complexidade dos dados. Em 2021, a coleta de informações clínicas e laboratoriais passaram a ser armazenadas pelo Research Eletronic Data Capture (REDCap), plataforma *web* desenvolvida pela Vanderbilt University dos Estados Unidos[21-23]. Trata-se de um *software* de acesso aberto, de uso amigável, que pode ser acessado a partir de qualquer dispositivo eletrônico (computador, *tablet* ou *smartphone*). Permite ainda o gerenciamento de informações, a validação de dados em tempo real e a criação de banco de dados clínicos de fácil compreensão[20,21]. No Brasil, essa ferramenta é

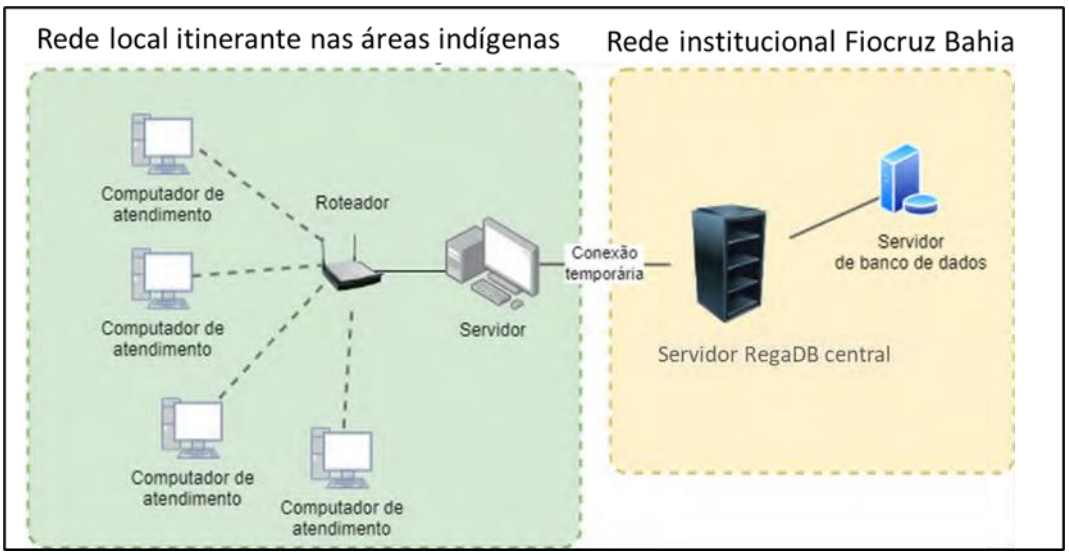
representada pelo Consórcio REDCap Brasil, com mais de 180 instituições, como o IGM/Fiocruz[21].

Figura 1. Localização geografia das áreas de atuação do PAI.



PAI: Projeto de Aterosclerose em Indígenas.
Fonte: Elaborada pelos autores de acordo com Base cartográfica IBGE (2022).

Figura 2. Estrutura utilizada pelo RegaDB adaptado a comunidades indígenas.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Quanto ao relato de experiência

Os relatos das experiências vivenciadas foram extraídos de um grupo composto por 11 pessoas: três técnicos em enfermagem (mulheres), moradoras da comunidade Truká, que

atuavam na equipe como agentes comunitários de saúde (ACS), e oito estudantes de Medicina de diferentes períodos. A decisão de incluir neste relato integrantes do PAI, moradores da comunidade, partiu do pressuposto de que são indivíduos não apenas partícipes do ambiente, mas também integrantes da vida sociocultural e política numa perspectiva epistêmica. Nesse sentido, buscou-se trazer uma narrativa sob a ótica de quem vive na comunidade. Os demais participantes eram estudantes (quatro mulheres e quatro homens) do curso de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf), *campus* de Petrolina, em Pernambuco, sendo dois do quinto período, quatro do sexto, um do sétimo e um do oitavo. Com objetivo de sistematizar a análise e descrever o maior número de percepções, os entrevistados foram divididos em dois grupos de acordo com suas relações com a comunidade: ACS e estudantes de Medicina. A diversidade de períodos entre os estudantes traz uma visão mais alargada desse grupo a respeito da temática (princípio da homogeneidade), garantindo uma narrativa mais representativa.

O instrumento usado para o registro das experiências foi a entrevista com questionário semiestruturado, contendo nove perguntas, com visão construtivista, de modo a permitir a livre expressão de opiniões[9,23]. As entrevistas foram gravadas em áudio e cuidadosamente transcritas. Adotou-se a técnica da análise de conteúdo de Laurence Bardin, cumprindo as fases de organização dos documentos (pré-análise): leitura flutuante, inferência e interpretação. Após uma leitura minuciosa de cada transcrição, destacando as opiniões negativas e positivas de cada participante, foi efetuada a codificação indutiva. Com base nas codificações, realizou-se a categorização semântica, não apriorística, obedecendo aos princípios da pertinência, exaustividade, objetividade, exclusividade, homogeneidade e produtividade[24-28]. Para isso, como importante ferramenta de auxílio, foi utilizado o ATLAS.ti 22 Desktop, um *software* destinado a organizar e gerir dados textuais, vídeos, áudios, imagens e gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a descrição das experiências do uso da ferramenta REDCap, criaram-se categorias e códigos em todo o *corpus* da pesquisa, atendendo ao princípio da exaustividade. Dessa forma, os eixos de análises e interpretações foram pautados em cinco grupos de códigos, a fim de identificar o conteúdo explícito e latente a respeito do objeto de estudo[29] (Figura 3).

Dentro do eixo de análise, observa-se que, nos resultados das vivências experienciadas, os ACS enfatizaram menos a tecnicidade, ou seja, as habilidades profissionais desenvolvidas, e destacaram o que essas experiências foram capazes de proporcionar no sentido mais interpessoal e humanístico:

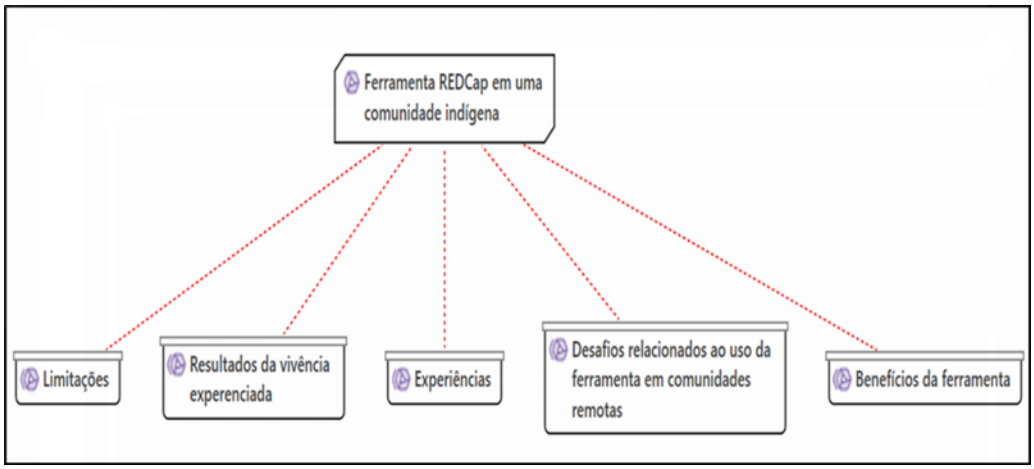


Figura 3. Eixo de análise do *corpus* da pesquisa.

Fonte: Elaborada pelos autores.

> *Eu melhorei mais ainda como ser humano e profissionalmente... das tecnologias utilizadas, as experiências vividas em cada aldeia e, também, a cada atendimento, as visitas domiciliares, toda a equipe era disposta a mudanças (ACS).*

Já entre os estudantes, observa-se o foco no desenvolvimento de competências, principalmente como auxiliador no desenvolvimento de suas habilidades profissionais:

> *Foi assim fantástico você estar ali. Você conseguia diagnosticar doenças assim, subclínicas para aqueles pacientes. Então, agregou muito no meu conhecimento. Adorei assim ter a ferramenta [...] (Discente do sexto período).*

> *Quando a gente colocava informações, a gente ia aprendendo sobre valores de referência, sobre o que é normal (Discente do oitavo período).*

Foi possível, portanto, observar, dentro da mesma experiência, diferentes reflexões. Embora todas se refiram ao

mesmo tema, as vivências são distintas e carregam uma singularidade baseada na história de vida de cada indivíduo. Assim, tornou-se factível identificar as características discursivas de cada subgrupo e de cada indivíduo em particular[30,31]. Ou seja, diferentes aspectos da experiência vivenciada foram influenciados pela biografia de cada um, estando inseridos (ACS) ou não (estudantes) na comunidade.

De maneira geral, nas palavras dos entrevistados, foram identificadas 258 citações, classificadas em 12 categorias, relacionadas ao objeto de estudo. As questões relacionadas aos benefícios da ferramenta foram as mais mencionadas (43,41%), principalmente em relação às suas qualidades operacionais. Em seguida, citaram-se as limitações da ferramenta (15,11%), as experiências positivas (14,34%), os resultados da vivência (10,86%) e os desafios associados ao uso da ferramenta na comunidade (9,69%).

Segundo Harris et al.[32], essa ferramenta oferece uma interface amigável e intuitiva, e é possível inserir os dados com precisão usando mais de um código de verificação. Essas características estavam presentes de forma enfática nesta experiência, principalmente no que concerne ao aspecto autoexplicativo e à praticidade, gerando rápido aprendizado, mesmo para aqueles que não tinham habilidades com ferramentas tecnológicas:

> *Acesso muito fácil e intuitivo. Uma vez que aprendi a manusear o software, já me senti bastante adaptada à ferramenta (Discente do quinto período).*

> *[...] fazer essa inserção com fidedignidade, com rapidez. Então eu acho que é uma ferramenta fantástica. O software, você consegue manuseá-lo de uma forma instantânea (Discente do sexto período).*

> *[...] os softwares, eles são muito práticos. Assim, você pode anotar o número do CPF que vai aparecer aquele paciente, todos os dados, só colocar o nome da mãe. Então, ele [software] dá várias oportunidades (Discente do sexto período).*

Ademais, a literatura descreve a segurança do armazenamento das informações e a possibilidade de importação para pacotes estatísticos, quando se deseja produzir informações de pesquisa, usando diferentes instrumentos de acesso, como *tablets*, Android e *notebook*[14,32]. Essas características também foram vivenciadas em campo, especialmente pelos ACS de saúde:

> *Sim, é uma ferramenta muito importante e segura (ACS).*

> *O que eu mais gostei é que essa plataforma mantém total sigilo ao guardar a informação de cada paciente (ACS).*

> *[...] comecei a inserir os dados pelo notebook e hoje em dia utilizo mais o celular que, para mim, fica mais fácil inserir os dados (ACS).*

Várias outras iniciativas do uso dessa plataforma são descritas na literatura, com relatos de experiência em pesquisa e assistência, com a possibilidade de alimentação do banco de dados simultaneamente por mais de um pesquisador[14]. Em um trabalho de campo, em que uma equipe atua em várias frentes, esse aspecto é fundamental, uma vez que agiliza o processo e possibilita o armazenamento de maior número de informações rapidamente, com acesso a qualquer momento, desde que esteja cadastrado[14]: "Sim, já que isso dá um panorama completo e rápido acesso. Isso facilita muito as coisas e guia melhor na hora de tomar decisões" (Discente do sexto período).

No entanto, vale destacar que houve reflexão não apenas a respeito das características operacionais da ferramenta, mas também de seu benefício prático para comunidade, especialmente no que se refere à assistência médica. Essa percepção foi compartilhada pelos estudantes, que se tornaram protagonistas nos atendimentos, participando dos diagnósticos, das orientações e das terapias sob a supervisão da preceptoria médica, como se observa nos seguintes depoimentos:

> *[...] facilitou muito o atendimento dos pacientes (Discente do quinto período).*

> *[...] atendimento mais rápido e proporcionou agilidade no diagnóstico e, muitas vezes, na conduta [...] (Discente do sexto período).*

> *Esses exames foram importantes na hora da gente montar diagnóstico, pensar em condutas [...] (Discente do sétimo período).*

Nas áreas mais distantes, a equipe usou o REDCap Mobile App, que permite o registro de informações em locais sem acesso à internet ou com sinal intermitente[21]. No entanto, no que tange ao registro dos dados, seu uso foi insatisfatório, com necessidade eventual de recorrer a formulários físicos, como se verifica nos seguintes relatos:

> *[...] se eles estão em uma aldeia mais afastados. A questão da internet realmente vai ser um problema (Discente do oitavo período).*

> *As planilhas impressas utilizadas tornam mais fáceis de serem usadas, pois podemos respondê-las, mesmo sem internet. E quando chegamos em*

casa, por exemplo, nos conectamos à internet (ACS).

[...] não pudemos ter acesso ao recurso on-line muitas vezes, e assim a gente não lançou alguns dados de forma imediata, mas, sobretudo nas consultas em que eu tive acesso à internet, foi interessante, já que eu consegui ter acesso rápido aos exames anteriores, e isso terminou agilizando o processo (Discente do sexto período).

Nesse sentido, quando se trata de muitas informações para registro, o desafio seria o desenvolvimento de uma ferramenta complementar que operasse de forma *off-line* com mais eficiência, como relatado a seguir:

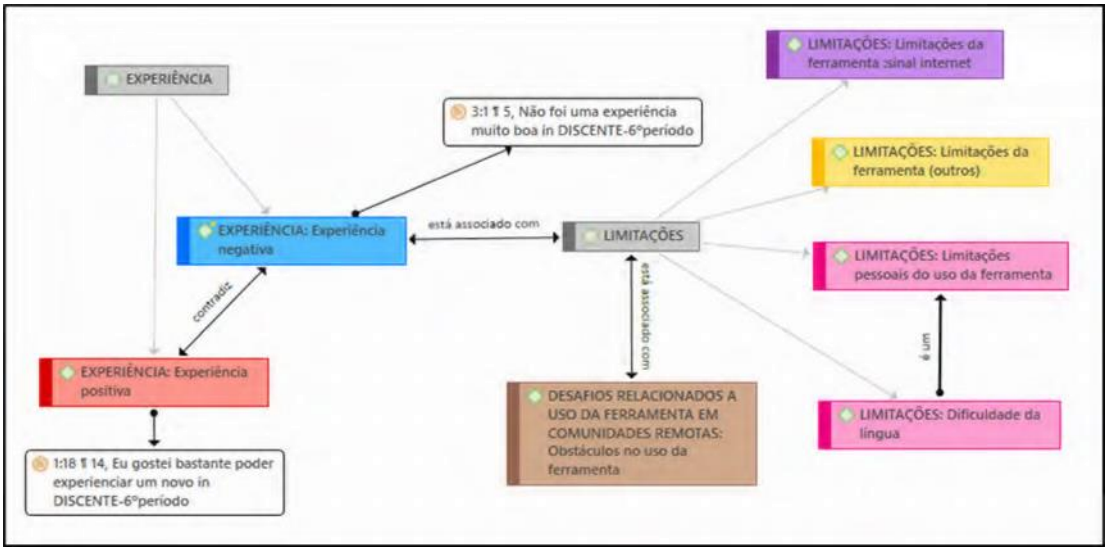
Eu acho que, assim, o melhoramento das ferramentas off-line, que seria muito interessante, porque a gente fica muito dependente ainda partir on-line [...] (Discente do sétimo período)

[...] um aprimoramento do carregamento dos dados do software. Ainda que seja necessária a conexão com a internet/rede wifi para o acesso às informações [...] (Discente do quinto período).

Entre os ACS, destacam-se também as limitações de ordem pessoal, como a dificuldade com a língua inglesa, que, mais tarde, foi superada com treinamento e manuseio da ferramenta. Assim, na descrição das experiências, observa-se que a coocorrência de "experiências positivas e negativas" foi de 54,5%, o que denota não necessariamente uma contradição, mas sim desafios inerentes aos benefícios (Figura 4).

Quando se analisaram as respostas dadas aos desafios, identificou-se uma associação com as limitações, mostrando

Figura 4. Esquema em rede mostrando as relações entre "experiência", "limitações" e "desafios" do uso da ferramenta na comunidade indígena Truká.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 5. Nuvem de palavras dos grupos de códigos desafios e limitações.

Fonte: Elaborada pelos autores.

uma coerência no discurso, ou seja, o tamanho do desafio é proporcional às suas limitações. Nessa conjuntura, como artifício auxiliar da análise de conteúdo e objetivando encontrar novas interpretações e concatenações, aplicou-se a estratégia de "nuvem de palavras", em que se destacou a palavra "internet", seguida de "dados", "acesso", "paciente" e "desafio" (Figura 5). Percebe-se, portanto, que, na perspectiva das metanarrativas, o *acesso* à *internet* para o registro dos dados dos pacientes foi o maior desafio.

É inequívoco o papel dessa ferramenta em benefício da comunidade nas atividades de atenção à saúde. Nesse aspecto, todos os entrevistados fizeram ao menos uma citação, destacando benesses, como registro completo e seguro das informações nas visitas domiciliares, acesso aos exames nos atendimentos e auxílio diagnóstico. Portanto, apesar dos pontos de fragilidade da ferramenta, eles não comprometeram o resultado assertivo da vivência, pois, de acordo com os discentes, o instrumento é "extraordinário".

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da complexidade de saúde do país, há a necessidade de melhorar o acesso às informações nas ações de promoção da saúde e prevenção de agravos em comunidades tradicionais. Para isso, um dos caminhos é instrumentalizar as equipes com ferramentas que promovam a possibilidade de práticas efetivas, respeitando as peculiaridades de cada região[33-35].

Este relato de experiência adota uma abordagem científica ao explorar as aplicações práticas de uma ferramenta de tecnologia digital na assistência à saúde de uma comunidade indígena do Nordeste brasileiro. Além de abordar aspectos inexplorados até então, destacam-se a originalidade, a viabilidade e o enorme potencial contributivo dessa ferramenta. Apesar das limitações discutidas, a experiência demonstrou resultados positivos, mesmo em uma equipe heterogênea, com percepções diversas, fornecendo segurança, qualidade e praticidade aos atendimentos. Espera-se que este relato estimule a adoção de práticas semelhantes em outras comunidades tradicionais, visando expandir os benefícios alcançados

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram da idealização do estudo, da construção metodológica, da configuração e adaptação do *software*, da coleta e análise dos dados, da obtenção dos resultados, da discussão, da escrita científica e da construção de figuras.

CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos não haver conflito de interesses.

FINANCIAMENTO

Declaramos não haver financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Desenvolvimento Social. Povos e comunidades tradicionais. Brasília: Ministério da Cidadania; 2022 [acesso em 08 nov 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/mma/pt-br/acesso-ainformacao/institucional/quem-e-quem-1/secretaria-nacional-de-povose-comunidades-tradicionais-e-desenvolvimento-rural-sustentavel.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Povos indígenas do Brasil. Brasília: Instituto Sócio Ambiental; 2020 [acesso em 17 jan 2020]. Disponível em: https://pib.socioambiental.org/pt/Quadro_Geral_dos_Povos.

3. Campbell S, Chen JJ, Boushey CJ, Eicher-Miller H, Zhu F, Fialkowski MK. Food security and diet quality in native Hawaiian, Pacific Islander, and Filipino infants 3 to 12 months of age. Nutrients. 2020;12(7):1-18. doi: https://doi.org/10.3390/nu12072120.

4. Armstrong AC, Ladeia AMT, Marques J, Armstrong DMFO, Silva AML, Morais Junior JC, et al. Urbanização associa-se com tendência a maior mortalidade cardiovascular em populações indígenas: o estudo PAI. Arq Bras Cardiol. 2018;110(3):240-5. doi: https://doi.org/10.5935/ abc.20180026.

5. Secretaria Especial de Saúde Indígena. Brasília; 2020 [acesso em 08 nov 2022]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/saude-indigena/sobrea-sesai.

6. Nicacio JM, Khouri R, Silva AML, Barral-Netto M, Lima JAC, Ladeia AMT, et al. Anti-chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(6):1-13. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009468.

7. Madeira MS, Coelho SR. A polissemia no conceito de cultura. XVIII Congresso Nacional de Linguística e Filologia. Universidade Estácio de Sá. Rio de Janeiro; 2014.

8. Articulação dos Povos Indígenas do Brasil. Emergência indígena 2022 [acesso em 18 nov 2022]. Disponível em: https://emergenciaindigena. apiboficial.org/.

9. Santos LFR, Maurício HA, Lins FM, Silva IKS, Moreira RS. Formação ampliada durante residência multiprofissional em saúde: relato de experiência de um cirurgião-dentista com o povo Xukuru do Ororubá (Pernambuco/ Brasil). Interface Comun Saúde Educ. 2021;25: 1-17. doi: https://doi. org/10.1590/interface.200549

10. Vieira SP, Pierantoni CR, Magnago C, Ney MS, Miranda RG. A graduação em medicina no Brasil ante os desafios da formação para a atenção primária à saúde. Saúde Debate. 2018;42:189-207. doi: https://doi.org/10.1590/010311042018S113.

11. Souza CDF, Correia DS, Araújo MDP, Wanderley RA, Machado MF. E o passado é uma roupa que não nos serve mais: uma reflexão sobre integração ensino-saúde-comunidade em curso médico do Nordeste. Rev Bras Educ Med 2019;43(1 supl 1):7-11. doi: https://doi.org/10.1590/19815271v43suplemento1-Editorial.

12. Diehl EE, Pellegrini MA. Saúde e povos indígenas no Brasil: o desafio da formação e educação permanente de trabalhadores para atuação em contextos interculturais. Cad Saude Publica. 2014;30(4):867-74. doi: https://doi.org/10.1590/0102-311X00030014.

13. Banco Mundial. América Latina indígena no século XXI. Washington, DC: Banco Mundial; 2015

14. Klipin M, Mare I, Hazelhurst S, Kramer B. The process of installing REDCap, a web based database supporting biomedical research: the first year. Applied Clinical Informatics. 2014;5(4):916-929. doi: https://doi. org/10.4338/ACI-2014-06-CR-0054.

15. Cavalli LO, Gurgacz FA, Rizzotto MLF, Paraná UEO. Formação dos médicos que atuam como líderes das equipes de atenção primária em saúde no Paraná. Rev Bras Educ Med. 2018;42:31-9. doi: https://doi. org/10.1590/1981-52712018v42n1RB20170023.

16. Chauvin J, Rispel L. Digital technology, population health, and health equity. J Public Health Policy. 2016;37(Suppl 2): 145-153. doi: https://doi. org/10.1057/s41271-016-0041-0.

17. Celuppi IC, Lima GS, Rossi E, Wazlawick RS, Dalmarco EM. An analysis of the development of digital health technologies to fight Covid-19 in Brazil and the world. Reports in Public Health. 2021;37: 1-12. doi: https://doi. org/10.1590/0102-311X00243220.

18. World Health Organization. Innovative technologies that address global health concerns: outcome of the call: global initiative on health technologies, 2010. WHO; 2010 [acesso em 18 nov 2022]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70522.

19. Armstrong ADC, Souza CDF de, Santos JMD, Carmo RFD, Armstrong DMFO, Pereira VC, et al. Urbanization and cardiovascular health among Indigenous groups in Brazil. Communications Medicine. 2023;3(1):17:1-7. doi: https://doi.org/10.1038/s43856-023-00239-3.

20. Araújo MFO. Atualização e aprimoramento do banco de dados e da ferramenta de genotipagem do HTLV-1 e desenvolvimento de ferramentas de tipagem para o HTLV e de genotipagem e filotipagem para o HTLV-1 e HTLV-2 [dissertação]. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz; 2016.

21. REDCap Brasil. Research Eletronic Data Capture. São Paulo; 2017 [acesso em 27 nov 2017]. Disponível em: https://redcapbrasil.com.br/?page_id=2.

22. Ferrari M, Ier S, LeBlanc A, Roy MA, Abdel-Baki A. A rapid-learning health system to support implementation of early intervention services for psychosis in Quebec, Canada: protocol. JMIR Res Protoc. 2022;11(7). doi: https://doi.org/10.2196/37346.

23. Melo RCS, Abe KC. O uso da Plataforma RedCap (Research Electronic Data Capture) em pesquisa clínica. 2019 [acesso em 18 nov 2022]. Disponível em: https://docplayer.com.br/105400483-O-uso-da-plataforma-

redcapresearch-electronic-data-capture-em-pesquisa-clinica.html.

24. Trad LAB. Grupos focais: conceitos, procedimentos e reflexões baseadas em experiências com o uso da técnica em pesquisas de saúde. Physis. 2009; 19:777-96. doi: https://doi.org/10.1590/S0103-73312009000300013.
25. Amado J, Costa AP, Crusoé N. Manual de investigação qualitativa em educação. Coimbra: Coimbra Universty Press; 2013.
26. Vieira VMSA, Torrenté MON. Saúde mental e interseccionalidade entre estudantes em uma universidade pública brasileira. Interface Comun Saúde Educ. 2022;26:1-16. doi: https://doi.org/10.1590/interface.210674.
27. Bardin L. Análise de conteúdo. Ed. ver. e ampl. São Paulo: Edições 70; 2016.
28. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. Qual Health Res. 2005;15(9). doi: https://doi.org/10.1177/1049732305276687.
29. Silva AB. Avaliações municipais no contexto educacional cearense: contornos, intenções e finalidades [tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2019.
30. Minayo MCS, Cruz FO. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. Cien Saude Colet. 2012;17:621-6. doi: https://doi.org/10.1590/S141381232012000300007.
31. Daltro MR, Faria AA de. Relato de experiência: uma narrativa científica na pós-modernidade. Estudos & Pesquisa em Psicologia. 2019;18:223-237. doi: https://doi.org/10.12957/epp.2019.43015.
32. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap): a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009;42(2):377-381. doi: https://doi.org/10.1016/j. jbi.2008.08.010.
33. Silva WLF, Paula GL, Santiago AJ, Castro TR, Cruz DT. Knowing and making health promotion: an experience report. HU Rev. 2020;46:1-6. doi: https:// doi.org/10.34019/1982-8047.2020.v46.30472.
34. Fernandes KJSS, Claro ML, Firmeza SNRM, Andrade CD, Sousa AF, Silva ARV. Relato de experiência: vivências de extensão na comunidade. Rev Ciênc Ext. 2016;12(1):97-104.
35. Maciel ELN, Santo UFE, Oliveira CB, Santo UFE, Frechiani JM, Santo UFE, et al. Projeto Aprendendo Saúde na Escola: a experiência de repercussões positivas na qualidade de vida e determinantes da saúde de membros de uma comunidade escolar em Vitória, Espírito Santo. Cien Saude Colet. 2010;15:389-96. doi: https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000200014.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

6.0 DISCUSSÃO GERAL

Esta tese apresenta achados relevantes sobre a exposição a arboviroses (dengue, chikungunya e Zika) e suas complicações cardiovasculares, com especial enfoque na identificação desses agravos e suas relações em uma comunidade indígena do Nordeste brasileiro. Por meio de uma abordagem de métodos mistos, os estudos realizados forneceram uma análise abrangente da saúde cardiovascular no contexto das arboviroses, evidenciando lacunas cruciais para a saúde pública e propondo direções para futuras investigações. Os resultados ressaltam a negligência a que essa comunidade foi submetida, tornando-se vulnerabilizada à exposição às principais arboviroses urbanas e à ocorrência de doenças cardíacas subclínicas, destacando a necessidade de estratégias de prevenção e manejo integradas. Além disso, os achados oferecem subsídios para novas pesquisas e intervenções em saúde pública, enfatizando a importância de políticas inclusivas e baseadas em evidências em populações tradicionalmente negligenciadas.

Para compreender de forma mais abrangente a dinâmica das complicações cardíacas associadas às arboviroses, realizamos inicialmente uma revisão sistemática da literatura, conduzida com base em preceitos metodológicos rigorosos e norteada pelo desenho, força de evidência e qualidade metodológica dos estudos. Os resultados evidenciam, pela primeira vez em uma revisão sistemática, proporções significativas de complicações cardíacas, principalmente miocardite em jovens com dengue, enfatizando a gravidade da interação entre essas arboviroses e o sistema cardiovascular.

Os resultados desta revisão, portanto, evidenciam a magnitude das complicações cardíacas associadas às arboviroses, observadas em mais de um quarto dos pacientes analisados com dengue e chikungunya. É importante ressaltar, contudo, que esses dados refletem predominantemente casos hospitalizados, o que limita sua generalização para a população, reduzindo a precisão da estimativa. Apesar dessa restrição, tais achados são fundamentais para a formulação de estratégias de saúde pública, especialmente em um cenário de aumento progressivo das doenças febris agudas em todo o mundo. Esse crescimento, frequentemente ultrapassando os limites endêmicos, tem resultado em um maior número de casos graves que demandam internação e, consequentemente, elevam a mortalidade (BRASIL, 2024c).

Nessa perspectiva, os dados epidemiológicos do Brasil em 2024 indicam a notificação de mais de 6,6 milhões de casos suspeitos de dengue, com 6.230 óbitos

confirmados. Esse número representa um aumento de aproximadamente 400% em relação ao ano anterior, que registrou 1.179 óbitos (BRASIL, 2024c). Entre as populações mais afetadas pelas arboviroses, destacam-se, mais uma vez, as comunidades tradicionais, tanto urbanas quanto rurais, incluindo ribeirinhos, quilombolas e indígenas, que permanecem entre os grupos mais vulnerabilizados (DE OLIVEIRA VITORINO; DOS SANTOS, 2023; BRITO et al., 2011). Assim, compreender o impacto das arboviroses no sistema cardiovascular torna-se essencial para o desenvolvimento de políticas preventivas e de manejo, visando reduzir os desfechos adversos e a carga global dessas doenças.

Ao avaliar o conjunto de anormalidades cardíacas relacionadas à dengue, a miocardite parece ser a complicação potencialmente mais grave, predominante. Embora a maioria dos achados de miocardite sejam subclínicos, com alterações enzimáticas e eletrocardiográficas, nessa revisão sistemática, cerca de 5% das pessoas com dengue tinham disfunção ventricular esquerda e aumento de biomarcadores (CK-MB, troponina) que são considerados de mau prognóstico quando associados (CHANG et al., 2019). Nesse cenário, estudos recentes mostraram que a troponina elevada é mais sensível na identificação de lesões miocárdicas precoces (SHAH; VIJAYARAGHAVAN; KARTHA, 2020).

Ademais, esta revisão indicou que indivíduos mais jovens apresentaram uma maior taxa de miocardite associada à dengue, sugerindo uma possível maior susceptibilidade nessa faixa etária. No entanto, o estudo não permitiu confirmar essa hipótese. De maneira geral, a incidência de miocardite em crianças tem aumentado nas últimas décadas, com picos em menores de dois anos e adolescentes, sendo responsável por aproximadamente 5% das mortes cardíacas súbitas nessa população (POMIATO et al., 2022). Esse fenômeno, embora ainda não completamente compreendido, possivelmente está relacionado a fatores inflamatórios, como a tempestade de citocinas (TNF-α, interleucinas 6, 13 e 18, e fator citotóxico), além de uma maior susceptibilidade a infecções virais com lesão tecidual direta, fatores genéticos do hospedeiro e carga viral (ARAIZA-GARAYGORDOBIL et al., 2021).

Ainda relacionado ao primeiro produto desta tese, encontramos uma alta incidência média de eventos cardíacos (quase 33%) em pacientes com chikungunya, com mais de 90% desses pacientes apresentando pelo menos uma comorbidade (principalmente hipertensão e diabetes mellitus). Da mesma forma, Alvarez et al. (2017),

descreveram envolvimento cardíaco em 54,2% dos casos nas populações de países das Américas, Ásia e Europa. No entanto, em contraste com outros estudos e ao que foi identificado na dengue, não encontramos uma alta taxa de miocardite nos indivíduos com chikungunya (2.38%; 95% CI 0.00–09.37, $I^2 = 88\%$, $p < 0.01$). Uma das explicações para esse achado seria a heterogeneidade das amostras estudadas e, em particular, a falta informações da natureza dos eventos cardíacos.

Portanto, no estado da arte, observou-se uma alta taxa de acometimento cardíaco na dengue e chikungunya. No entanto, é necessário considerar a superestimação desses achados, resultado do viés de publicação, mesmo aplicando ferramentas estatísticas para reduzir esse efeito. Além disso, uma questão importante é que os estudos incluídos nesta revisão não abordaram comunidades tradicionais como as indígenas, permanecendo essa lacuna na literatura.

Após estudarmos essas condições de saúde na população geral, direcionamos a atenção para a comunidade indígena, sujeito da pesquisa, a fim de compreendermos melhor o comportamento dessas enfermidades. Desenvolvemos assim, o segundo produto desta tese, onde a doença cardíaca subclínica na população Fulni-ô, foi estudada sob a ótica dos biomarcadores cardíacos e citocinas inflamatórias: Cardiotrofina 1-CT-1, Fator de crescimento e diferenciação celular 15-GDF15, Desidrogenase Láctica B-LDH-B, Proteína de Ligação a Ácidos Graxos 3 FABP3, Mioglobina, NT-ProBNP, Troponina cardíaca I-cTnI, Big Endotelina 1-Big ET1 e Creatinina Kinase MB-CKMB. Trata-se, portanto de um estudo translacional que trouxe informações relevantes de importância para saúde pública. Os modelos de regressão estimaram o tamanho do efeito (coeficientes) para cada biomarcador, ajustando-se para potenciais fatores de confusão. A aplicação dos mínimos quadrados generalizados permitiu lidar com variações e correlações entre variáveis, fornecendo estimativas robustas dos coeficientes para cada biomarcador.

Inicialmente, um dado altamente relevante neste estudo foi a alta prevalência de exposição prévia (Anti IgG) para Zika (95,3%), dengue (85,8%) e chikungunya (70,9%), indicando uma ampla exposição ao inseto vetor e por conseguinte, às arboviroses. Quanto à exposição aguda (Anti-IgM), as prevalências foram baixas, de 4,6%, 12,6% e 16,1% para dengue, chikungunya e Zika, respectivamente, sem diferenças significativas entre os sexos para todas exposições. Altas soroprevalências comparáveis foram observadas

apenas em alguns estudos, como 75% para CHIKV em Comores em 2004 (SERGON et al., 2005) e 74,6% para DENV no Brasil (CHIARAVALLOTI-NETO et al., 2019), tipicamente em comunidades negligenciadas e urbanizadas.

Por outro lado, estudos de soroprevalência em comunidades indígenas e tradicionais são mais raros. Em um estudo recente na comunidade indígena Orang Asli na Malásia, anticorpos anti-IgG para DENV, CHIKV e ZIKV foram detectados em 46,1%, 47,3% e 29,7% dos indivíduos, respectivamente (KHOR et al., 2020). No Brasil, estudo realizado no Distrito Sanitário Especial Indígena Bahia (DSEI-Bahia), incluindo principalmente a etnia Pataxó, identificou uma prevalência de IgM e IgG anti-DENV de 9,53% e 80,58% respectivamente, entre janeiro 2022 a agosto 2024 (REIS, 2024).

Após esses achados, passamos a investigar como os biomarcadores cardíacos se relacionam com fatores clínicos, antropométricos e sorológicos na população Fulni-ô. Essa análise aprofundada mostrou que há associações específicas. Observou-se por exemplo, a mioglobina associada ao sexo masculino e NT-Pro BNP ao feminino. Os níveis aumentados de mioglobina em homens podem ser atribuídos ao seu maior envolvimento em trabalho manual e atividades físicas, conforme descrito por Dannecker et al. (2012), que encontraram diferenças entre os gêneros em biomarcadores de dano muscular. Por outro lado, a associação de NT-proBNP em mulheres é provavelmente explicado, em parte, devido à maior prevalência de hipertensão e obesidade nas mulheres indígenas. Este achado é consistente com estudo anterior em comunidades não indígenas, que encontrou uma associação entre níveis elevados de NT-proBNP e hipertensão (SEVEN et al., 2015). Além disso, fatores hormonais podem contribuir para essas diferenças específicas de sexo, já que evidências recentes sugerem um possível papel protetor da testosterona em doenças cardiovasculares em homens (JONES, T. H.; KELLY, D. M, 2018). Isso pode ser uma explicação parcial para os níveis mais baixos de NT-proBNP observados em homens Fulni-ô indígenas.

Identificou-se ainda, uma associação significativa entre idade avançada e os biomarcadores GDF15 e Big ET1, sendo que este último também apresentou correlação com a presença de doença renal crônica. Esses achados reforçam o papel dessas citocinas e peptídeos não apenas como marcadores do processo de envelhecimento, mas também como potenciais biomarcadores precoces para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais, conforme descrito na literatura (KATO et al., 2023). Essa

relação destaca a relevância clínica de monitorar esses biomarcadores em populações expostas a riscos, uma vez que podem fornecer informações importantes para a detecção precoce e manejo adequado de condições crônicas associadas à idade e a doenças metabólicas.

Ao explorar as relações entre biomarcadores e o perfil sorológico para arboviroses, observou-se que a Cardiotrofina-1 e a LDH-B estão associadas à fase aguda da chikungunya (anti- IgM CHIKV). A Cardiotrofina-1, um membro da família da citocina IL-6, é conhecida por seu papel na hipertrofia cardíaca e inflamação (TRAN et al., 2021). Embora faltem estudos específicos sobre CT-1 no contexto de infecções por arbovírus, acredita-se que este biomarcador possa ter um papel semelhante a IL6 no processo inflamatório associado a infecção aguda (LEVY et al, 2010). Os níveis elevados de LDH-B durante a infecção aguda por chikungunya ainda não são totalmente compreendidos. No entanto, outros estudos mostraram a presença de isoenzimas de LDH durante a infecção por CHIKV em modelos de laboratório, indicando uma potencial associação (PEINADO et al., 2024).

Entre os indivíduos da população indígena Fulni-ô com exposição prévia, não aguda, à chikungunya, foi identificada uma associação significativa com níveis elevados de Big Endotelina-1 (Big ET-1) e desidrogenase láctica B (LDH-B). O Big ET-1, peptídeo precursor da endotelina-1, um potente vasoconstritor, está fortemente associado a processos de disfunção vascular e inflamação crônica, o que pode justificar os resultados observados, dado que o CHIKV é conhecido por induzir respostas inflamatórias persistentes (FREEMAN et al., 2014).

Além disso, modelos de regressão linear reforçaram a associação da Cardiotrofina-1 (CT-1) com a fase aguda da chikungunya e a LDH-B com a fase crônica da doença febril, sugerindo um papel distinto desses biomarcadores em diferentes estágios da infecção. No entanto, não foram observadas associações significativas entre esses biomarcadores e infecções por dengue ou Zika. Isso destaca a necessidade de estudos adicionais para aprofundar a compreensão das relações entre arboviroses e biomarcadores cardíacos e inflamatórios, especialmente em populações vulnerabilizadas, como as indígenas, que podem apresentar características epidemiológicas e imunológicas únicas.

Após compreender o comportamento dos biomarcadores cardíacos nessa população, tornou-se essencial avaliar o desempenho cardiovascular por meio de ferramentas e metodologias de alta sensibilidade e especificidade, que assegurassem elevada reprodutibilidade e factibilidade. A aquisição das imagens foi realizada em campo, e a análise conduzida posteriormente em modo offline. Dessa forma, obteve-se o terceiro produto desta tese, no qual se investigou a doença cardíaca subclínica em uma população indígena do Nordeste brasileiro exposta a arboviroses.

Neste estudo, foram incluídos 174 indígenas da comunidade Fulni-ô, no Agreste de Pernambuco, cuja mediana de idade foi de 45 anos e predomínio de mulheres. Entre os participantes, 22% apresentaram hipertensão arterial sistêmica, com maior prevalência no sexo feminino. Além disso, 6,3% tinham diagnóstico de diabetes mellitus, e 30% foram classificados como obesos segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde. Esses achados corroboram dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, que identificou 23,9% de hipertensão autorreferida na população geral, com maior prevalência entre mulheres e idosos (MALTA et al., 2022). Ainda no contexto indígena, a mesma pesquisa indicou uma prevalência de 24% de hipertensão em indígenas não aldeados, especialmente entre aqueles com mais de 60 anos (FRANCISCO et al., 2024).

Portanto, os resultados deste estudo demonstram o quanto essa comunidade está exposta e vulnerabilizada a doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão e obesidade, que frequentemente coexistem com as doenças cardiovasculares. As semelhanças entre os índices encontrados nessa comunidade e na população geral indicam uma convergência nos padrões epidemiológicos, possivelmente influenciada, dentre outros aspectos, pelo impacto da urbanização e pela transição nutricional. Entretanto, as particularidades culturais e socioeconômicas dessas comunidades devem ser consideradas na formulação de estratégias de saúde pública que visem à prevenção e ao manejo dessas condições.

Um estudo epidemiológico conduzido em 2020 nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) revelou taxas alarmantes de hipertensão arterial sistêmica (35%) e diabetes mellitus (23,1%) na comunidade indígena Munduruku, valores significativamente superiores aos identificados em nosso estudo (CORRÊA et al., 2020). Uma possível explicação para esses índices elevados é a crescente influência de comunidades não indígenas vizinhas, que contribui para mudanças nos hábitos

alimentares tradicionais. Essa influência está associada ao aumento do consumo de bebidas alcoólicas, alimentos industrializados e ultraprocessados, que são fatores de risco reconhecidos para doenças crônicas não transmissíveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Outrossim, no terceiro produto, identificou-se uma alta taxa de exposição da comunidade Fulni-ô às arboviroses, ratificando o estudo anterior, e uma alta frequência de doença cardíaca subclínica, através do *speckle-tracking echocardiography*, com quase metade da amostra estudada (48,3%) com Strain Logitudinal Global (GLS) alterado. Dados muito relevantes, uma vez que mostram condições de alta morbi-mortalidade para as populações.

A alta prevalência de sorologia para arbovírus (dengue, chikunguntya e Zika) nesta comunidade indígena é, portanto, um fato marcante, e pode estar associada à problemas estruturais, saneamento inadequado, escassez de água e desigualdades em políticas públicas. Essas arboviroses, além da alta morbidade na fase aguda, podem resultar em consequências crônicas debilitantes e doença cardíaca subclínica. Embora esses resultados reforcem a relevância das arboviroses como um fator de preocupação em saúde pública, não foi observada nesse estudo, uma associação estatisticamente significativa entre a soroprevalência das arboviroses e a presença de disfunção miocárdica subclínica pelo método do Strain Logitudinal Global (GLS). Este achado levanta hipóteses sobre a complexa interação entre esses vírus e o sistema cardiovascular, sugerindo que outros fatores, possam estar contribuindo para o comprometimento cardíaco observado. Além disso, observou-se que as taxas de infecção aguda por dengue e chikungunya foram inferiores a 10%, o que pode ter influenciado os resultados, já que problemas cardíacos são frequentemente associados à fase aguda dessas doenças (GUPTA et al., 2022).

Entretanto, mais uma vez, é necessário enfatizar, a alta prevalência de disfunção cardíaca subclínica nessa população, uma vez que a literatura já demonstrou que está associado redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade (JORGE et al., 2016). A idade foi identificada como um fator de risco significativo na análise de regressão múltipla, mas isso não explica completamente os achados. Assim, torna-se essencial investigar potenciais determinantes adicionais, como processos inflamatórios crônicos, alterações metabólicas, características genéticas específicas e condições ambientais

adversas, que podem interagir de forma complexa para aumentar a vulnerabilidade cardiovascular dessa população.

Por fim, mas não menos importante, o quarto produto da tese expande o foco para a utilização de tecnologias digitais como ferramenta de gestão e educação em saúde. Essa iniciativa buscou integrar a plataforma REDCap ao contexto local, promovendo não apenas a melhoria na organização das informações clínicas e epidemiológicas, mas também o empoderamento das equipes de saúde e estudantes de medicina envolvidos. Os resultados demonstraram que, apesar de limitações logísticas e barreiras culturais, a tecnologia contribuiu significativamente para a otimização dos processos de assistência e pesquisa, possibilitando intervenções mais precisas e adaptadas às necessidades da comunidade. Essa experiência reforça a importância da convergência entre soluções tecnológicas e o respeito às especificidades culturais como estratégia para ampliar o impacto positivo das políticas de saúde pública em populações indígenas.

As limitações metodológicas presentes nos artigos desta tese refletem desafios comuns em estudos epidemiológicos e com populações indígenas expostas a arbovírus. No primeiro estudo, a escassez de pesquisas primárias com qualidade metodológica robusta comprometeu a consistência dos tamanhos de efeito, e evidenciou lacunas como a falta de dados sobre comorbidades e infecções secundárias, além da heterogeneidade das populações estudadas. Para os dois estudos na comunidade indígena, o desenho transversal, impossibilitou a análise de relações causais entre a exposição aos arbovírus e a disfunção miocárdica subclínica. Além disso, a amostra do estudo, embora adequada para identificar associações gerais, foi relativamente pequena, especialmente no que diz respeito à exposição aguda aos arbovírus, o que limitou a análise detalhada da fase aguda das infecções e a identificação de interações mais sutis.

Outras limitações incluem a falta de uma investigação clínica detalhada dos sinais e sintomas na fase aguda, dificultando conclusões sobre o papel dos arbovírus na doença cardíaca subclínica e a reatividade cruzada dos anticorpos específicos de flavivírus, como anti-DENV e ZIKV, que pode ter afetado os resultados sorológicos, já que esses vírus circulam de forma endêmica e concomitante no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Ademais, as características socioculturais e genéticas das comunidades indígenas dificultam a generalização dos achados, já que esses fatores podem influenciar tanto a saúde quanto a suscetibilidade às infecções. Todavia, os estudos trouxeram contribuições

valiosas e inéditas a respeito de duas condições clinicas relevantes para saúde pública, especialmente em população negligenciada.

7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos nos diferentes capítulos desta tese oferecem um panorama abrangente sobre a interação entre arboviroses e doenças cardíacas subclínicas em populações indígenas. A revisão sistemática destacou a alta frequência de complicações cardíacas em arboviroses, enquanto os estudos com a comunidade Fulni-ô evidenciaram uma prevalência preocupante de disfunção cardíaca subclínica, arboviroses e associações significativas com biomarcadores inflamatórios. Por fim, a implementação de tecnologia digital revelou-se uma abordagem promissora tanto para a gestão de dados quanto para a educação em saúde, apontando caminhos para intervenções mais inclusivas e eficazes em populações vulnerabilizadas.

A alta soroprevalência dessas arboviroses e os elevados índices de disfunção miocárdica subclínica encontrados entre os Fulni-ô, ressaltam o potencial impacto dessas doenças, muitas vezes negligenciadas. Ao demonstrar uma associação entre biomarcadores cardíacos e exposição a arbovírus (chikungunya IgG e IgM), o estudo amplia os achados sobre a complexa interação entre infecções virais e saúde cardiovascular em populações indígenas, influenciadas pela urbanização.

Os dados obtidos evidenciam a necessidade urgente de políticas públicas mais abrangentes para o controle das arboviroses, principalmente em áreas negligenciadas onde as condições sociais e ambientais favorecem a propagação dessas doenças, bem como, atuação nas medidas de prevenção das doenças virais agudas, com intervenções direcionadas, incluindo melhorias no saneamento, educação em saúde, uma resposta mais eficiente no combate aos vetores e mais recentemente, o uso das vacinas para dengue, uma importante e emergente estratégia de prevenção de agravos (KALLÁS et al. 2024). Esses esforços são cruciais para reduzir a morbidade e a mortalidade nessas comunidades, que são desproporcionalmente afetadas.

No que tange a doença cardíaca subclínica, as altas taxas de Strain Longitudinal Global alterados identificados neste estudo precisam ser melhor analisados e medidas urgentes por parte dos órgãos governamentais devem ser tomadas com objetivo de prevenir o dano cardiovascular grave e clinicamente manifesto, que impacta a saúde pública, a sobrevida e qualidade de vida do cidadão indígena.

A identificação de biomarcadores cardíacos como a Cardiotrofina-1 e LDH-B nos indivíduos expostos à chikungunya aponta para uma abordagem diagnóstica e preventiva a ser explorada. Estudos futuros podem aprofundar o papel desses biomarcadores e outros fatores associados à disfunção miocárdica, contribuindo para uma detecção precoce e intervenções mais direcionadas. Portanto, a relevância desses achados para a população Fulni-ô também destaca a importância de expandir o escopo de investigações para outras comunidades indígenas, visando a criação de estratégias de saúde específicas e culturalmente adaptadas. Assim, esta tese contribui significativamente para o campo da saúde indígena, fornecendo informações essenciais para o desenvolvimento de estratégias de saúde que visem à promoção e à prevenção de doenças cardiovasculares relacionadas às arboviroses.

Por fim, embasado nos resultados desta tese e comprometido em contribuir para a melhora da qualidade de vida da comunidade Fulni-ô, foram elaboradas seis proposições factíveis, que poderiam ser aplicadas pelas entidades governamentais após discussão com instituição de ensino e sociedade civil representantes da comunidade:

1. Fortalecimento da Vigilância Epidemiológica e Cardiovascular

Implementar programas de vigilância direcionados a arboviroses em comunidades indígenas, integrando o monitoramento cardiovascular para identificar precocemente disfunções subclínicas.

2. Expansão do Uso de Tecnologias Digitais

Adotar plataformas como o REDCap para coleta e gestão de dados em áreas de difícil acesso, integrando-as ao SUS para maior eficiência e segurança.

3. Educação e Capacitação Local

Promover programas de educação continuada para agentes comunitários, estudantes e profissionais de saúde, com foco nos fatores de risco cardiovasculares e medidas de prevenção de arboviroses nas populações indígenas.

4. Promoção da Saúde Cardiovascular e prevenção de arboviroses

Desenvolver campanhas de prevenção e controle de doenças cardiovasculares e arboviroses adaptadas às culturas indígenas nas comunidades.

5. Pesquisa e Monitoramento Contínuos

Criar programas nacionais de pesquisa, através da parceria entes secretarias de saúde e instituições de ensino, para avaliar os impactos a longo prazo das arboviroses no sistema cardiovascular, priorizando populações vulnerabilizadas.

6. Integração de Saúde e Meio Ambiente

Estimular políticas que promovam melhorias socioambientais, reduzindo criadouros do *Aedes aegypti* e outros vetores bem como o impacto dessas arboviroses na comunidade.

8.0 REFERÊNCIAS

ARBOUR, L. *et al*. The genetics of cardiovascular disease in Canadian and international aboriginal populations. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 9, p. 1094-115, set. 2015. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.005. Disponível em: <www.sciencedirect.com>. Acesso em: 10 fev. 2025.

ACOSTA-REYES, J. *et al*. High levels of cardiovascular biomarkers in fatal Chikungunya virus infection. **Acta Tropica**, v. 237, p. 106705, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106705. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36183865. Acesso em: 30 set. 2022.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024**. Diabetes Care**, v. 47, supl. 1, p. S179-S218, 1 jan. 2024. DOI: 10.2337/dc24-S010. Disponível em: https://doi.org/10.2337/dc24-S010. Acesso em: 30 set. 2022.

AHMADPOUR, B. *et al*. Resolutividade no Subsistema de Atenção à Saúde Indígena no Brasil: revisão de escopo. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 21, p. e02227226, 2023. DOI: 10.1590/1981-7746-ojs2227. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1981-7746-ojs2227. Acesso em: 3 out. 2024.

AL-QAHTANI, A. A.; ALHAMLAN, F. S.; AL-QAHTANI, A. A. Pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in infectious diseases: A comprehensive review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 9, n. 1, p. 13, 2024. DOI: 10.3390/tropicalmed9010013. Disponível em: https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013. Acesso em: 26 jan. 2025.

ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S.; RODRIGUES, D. S. Sanitation, arboviruses, and environmental determinants of disease: impacts on urban health. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 10, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202510.30712018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.30712018. Acesso em: 8 out. 2024.

ALVAREZ, M. F. *et al*. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. **F1000Research**, v. 6, p. 390, 2 maio 2017. DOI: 10.12688/f1000research.11078.2. Disponível em: https://doi.org/10.12688/f1000research.11078.2. Acesso em: 30 set. 2022.

AMSTERDAM, E. A. *et al*. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 64, n. 24, p. e139–e228, dez. 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. Epub 23 set. 2014. Erratum in: Journal of the American College of Cardiology, v. 64, n. 24, p. 2713-4, 23 dez. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017. Acesso em: 02 dez. 2024.

AMMIRATI, E.; MOSLEHI, J. J. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. **JAMA**, v. 329, n. 13, p. 1098-1113, 4 abr. 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.3371. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2023.3371. Acesso em: 30 set. 2022. PMID: 37014337.

ANJOS, R. **Soroprevalência e fatores associados e infecção prévia pelo vírus chikungunya em um bairro de Salvador. 2019**. 60 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) — Fundação Oswaldo Cruz/Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/33909. Acesso em: 4 dez. 2024.

ARAIZA-GARAYGORDOBIL, D. *et al*. Dengue and the heart. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 32, p. 276–283, 2021. DOI: 10.5830/CVJA-2021-033. Disponível em: https://doi.org/10.5830/CVJA-2021-033. Acesso em: 4 dez. 2024.

ARAÚJO, N. J. S. *et al*. Control of arboviruses vectors using biological control by Wolbachia pipientis: a short review. **Archives of Microbiology**, v. 204, n. 7, p. 376, 9 jun. 2022. DOI: 10.1007/s00203-022-02983-x. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00203-022-02983-x. Acesso em: 4 dez. 2024.

ARMSTRONG, A. C. *et al*. Quality control and reproducibility in M-mode, two-dimensional, and speckle tracking echocardiography acquisition and analysis: the CARDIA study, year 25 examination experience. **Echocardiography**, v. 32, n. 8, p. 1233-1240, ago. 2015. DOI: 10.1111/echo.12832. Epub 9 nov. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1111/echo.12832. Acesso em: 30 set. 2024.

ARMSTRONG, A. C. *et al*. Urbanização associa-se com tendência a maior mortalidade cardiovascular em populações indígenas: o estudo PAI. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 110, n. 3, p. 240-245, fev. 2018. DOI: 10.5935/abc.20180026. Disponível em: https://doi.org/10.5935/abc.20180026. Acesso em: 30 set. 2024.

ARMSTRONG, A. D. C. *et al***.** Urbanization and cardiovascular health among Indigenous groups in Brazil. **Communications Medicine (London),** v. 3, n. 1, p. 17, 2

fev. 2023. DOI: 10.1038/s43856-023-00239-3. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36732348. Acesso em: 2 fev. 2023.

BALABANSKI, A. H. *et al.* Incidence of Stroke in Indigenous Populations of Countries With a Very High Human Development Index: A Systematic Review. **Neurology,** v. 102, n. 5, p. e209138, 12 mar. 2024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209138. Disponível em: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209138. Acesso em: 20 ago. 2024.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. Edição revista e ampliada. São Paulo: Edições 70, 2016. cap. 17, p. 93-163.

BASTOS, L. F. C. S. **Casos de dengue nas Américas ultrapassam 3 milhões em 2019. OPAS/OMS Brasil**, 12 fev. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6108:casos-de-dengue-nas-americas-ultrapassam-3-milhoes-em-2019&Itemid=812. Acesso em: 30 set. 2024.

BEGUM, F. *et al*. Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans. **Viruses**, v. 11, n. 12, p. 1136, 2019. DOI: 10.3390/v11121136. Disponível em: www.mdpi.com. Acesso em: 30 set. 2024.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature12060. Acesso em: 5 mar. 2025

BIERING-SØRENSEN, Torild *et al*. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart Study. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 10, n. 3, p. e005521, mar. 2017. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521. Disponível em: www.ahajournals.org. Acesso em: 10 jan. 2025.

BORENSTEIN, M. *et al*. Basics of meta-analysis: I^2 is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 8, p. 5-18, 2017. DOI: 0.1002/jrsm.1230. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jrsm.1230. Acesso em: 30 set. 2022.

BURGOS, L. M. *et al*. Neglected tropical diseases and other infectious diseases affecting the heart. The NET-Heart project: rationale and design. **Global Heart**, v. 15, p. 60, 2020. DOI: 10.5334/gh.867. Disponível em: https://doi.org/10.5334/gh.867. Acesso em: 04 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para identificação de fatores de risco e prognóstico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf. Acesso em: 30 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Semanal nº 12 – Centro de Operações de Emergências – SE 35**. 02 set. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-sna-no-12.pdf/view. Acesso em: 07 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Semanal nº 09 – Centro de Operações de Emergências – SE 18**. 07 maio 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-13.pdf/view. Acesso em: 13 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento das arboviroses**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses. Acesso em: 12 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Novo plano de ação para reduzir impactos da dengue e outras arboviroses**. Agência Gov, 2024. Disponível em: https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202409/novo-plano-de-acao-reduzir-impactos-dengue-e-outras-arboviroses. Acesso em: 12 fev. 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_saude_indigena.pdf. Acesso em: 10 nov. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico: volume 55, nº 11. Brasília**: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-11.pdf. Acesso em: 28 out. 2024.

BREATHETT, K. *et al*. Cardiovascular Health in American Indians and Alaska Natives: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation,** v. 141, n. 25, p. e948-e959, 23 jun. 2020. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000773. Epub 28

maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000773. Acesso em: 4 dez.2024.

CABRERA-REGO, J. O. *et al*. Cardiovascular disorders in hospitalized patients with dengue infection. **Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica** (English ed.), v. 39, n. 3, 2021. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.02.032. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.032. Acesso em: 30 set. 2024.

CAMPOS, S. C.; ATHIAS, R. M. **Por uma antropologia ecológica dos Fulni-ô de Águas Belas.** 2006. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Antropologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/961. Acesso em: 11 nov. 2024.

CARDOSO, M. D. **Saúde e povos indígenas no Brasil: notas sobre alguns temas equívocos na política atual**. Cadernos de Saúde Pública, v. 30, n. 4, p. 860-866, 2014. DOI: 10.1590/0102-311X00027814. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311X00027814. Acesso em: 30 set. 2024.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD)**. 2024. Disponível em: https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/data-and-maps.html. Acesso em: 13 abr. 2024.

CEBM - CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Levels of evidence. University of Oxford**, 2020. Disponível em: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence. Acesso em: 04 out. 2024.

CHANG, Y. J. *et al*. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0214087, 20 mar. 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0214087. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214087. Acesso em: 10 nov. 2024.

CHIARAVALLOTI-NETO, F.; *et al*. Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. **BMC Infectious Diseases,** v. 19, n. 1, p. 441, 20 maio 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4074-4. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12879-019-4074-4. Acesso em: 10 nov. 2024.

CONNELLY, M. A. *et al*. GlycA, a novel biomarker of systemic inflammation and cardiovascular disease risk. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 219, 27

out. 2017. DOI: 10.1186/s12967-017-1321-6. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12967-017-1321-6. Acesso em: 10 dez 2024.

COIMBRA JR., C. E. A.; SANTOS, R. V. Saúde, minorias e desigualdade: algumas teias de inter-relações, com ênfase nos povos indígenas no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 125-132, 2000. DOI: 10.1590/S1413-81232000000100011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000100011. /acesso em 10 dez. 2024.

COTELLA, J. I. *et al*. Chikungunya and the Heart. **Cardiology**, v. 146, n. 3, p. 324-334, 2021. DOI: 10.1159/000514206. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000514206. Acesso em: 28 out. 2024.

CORRÊA, P. K. V.; *et al*. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus entre indígenas. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, e72820, 2021. DOI: 10.5380/ce.v26i0.72820. Disponível em: https://doi.org/10.5380/ce.v26i0.72820. Acesso em: 10 nov. 2024.

CUNHA, R. V. *et al*. Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, 2017. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005319. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005319. Acesso em: 10 nov. 2024.

DANNECKER, E. A.; *et al*. Sex differences in exercise-induced muscle pain and muscle damage. **Journal of Pain**, v. 13, n. 12, p. 1242-1249, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.09.014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.014. Acesso em: 10 nov. 2024.

DANTAS, M. A. A PRESENÇA INDÍGENA NA CONSTITUIÇÃO DA CIDADE DE ÁGUAS BELAS, PERNAMBUCO. **Revista de Pesquisa Histórica- CLIO**, 2, 28, 2011-08-02 2010. Artigos Livres. Disponível em:<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaclio/article/view/2426>.Acesso em: 11 marc. 2024.

VITORINO, A. C. O; SANTOS, F. P. PERFIL DA POPULAÇÃO MAIS VULNERÁVEL ÀS ARBOVIROSES. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 11, p. 1446-1463, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i11.12212

DIAS, J. P.; *et al*. Seroprevalence of Chikungunya Virus after Its Emergence in Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 617-624, abr. 2018. DOI:

10.3201/eid2404.171370. Disponível em: https://doi.org/10.3201/eid2404.171370. Acesso em: 10 nov. 2024.

DOS SANTOS, D. B. C. *et al*. Educação em saúde: combate ao Aedes aegypti em comunidade Quilombola: Health education: combating Aedes aegypti in community Quilombola. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 89, n. 27, 2019. DOI: 10.31011/reaid-2019-v.89-n.27-art.406. Disponível em: https://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.89-n.27-art.406. Acesso em: 10 nov 2023.

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. **Anti-Zika Virus ELISA (IgG) Instruction Manual**. [2017]. Disponível em: https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Zika-virus/EI_2668_D_UK_A.pdf

FARESJÖ, M. A useful guide for analysis of immune mediators in cancer by fluorochrome (Luminex) technique. **Methods in Molecular Biology**, v. 2108, p. 3-13, 2020. DOI: 10.1007/978-1-0716-0247-8_1. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0247-8_1. Acesso em: 10 dez. 2024.

FEIGIN, V. L. *et al*. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. **International Journal of Stroke**, v. 17, n. 1, p. 18-29, jan. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1177/17474930211065917. Acesso em: 20 out. 2024. Erratum in: International Journal of Stroke, v. 17, n. 4, p. 478, abr. 2022.

FERNANDES-SILVA, M. M. *et al.* Tópicos emergentes em insuficiência cardíaca: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e intermediária. **Arq Bras Cardiol** [Internet], v. 115, n. 5, p. 949–952, nov. 2020. DOI: 10.36660/abc.20201105. Disponível em: https://doi.org/10.36660/abc.20201105. Acesso em: 01 set. 2024.

FERREIRA, A. S.; BALDONI, N. R.; CARDOSO, C. S.; OLIVEIRA, C. D. L. Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: a systematic review and meta-analysis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 63, p. e16, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163016. Acesso em: 02 fev. 2025.

FIGUEIREDO, L.T.M. Human urban arboviruses can infect wild animals and jump to sylvatic maintenance cycles in South America. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 17 jul. 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00259. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 12 fev. 2024.

FOGEL, M. A. *et al.* Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/European Society of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging Guidelines for the use of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital and acquired heart disease: Endorsed by The American Heart Association. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 24, n. 1, p. 37, 21 jun. 2022. DOI: 10.1186/s12968-022-00843-7.

FRANCISCO, P. M. S. B.; *et al*. Doenças crônicas na população indígena não aldeada: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Saúde em Debate**, v. 48, n. 142, e8889, 2024. DOI: 10.1590/2358-289820241428889P Disponível em: https://doi.org/10.1590/2358-289820241428889P. Acesso em: 10 nov. 2024.

FREEMAN, B. D.; *et al*. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. **Life Sciences**, v. 118, n. 2, p. 110-119, 24 nov. 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.04.021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.021. Acesso em: 10 nov. 2024.

FREITAS, A. de *et al*. The high capacity of Brazilian Aedes aegypti populations to transmit a locally circulating lineage of Chikungunya virus. **Viruses**, v. 16, n. 4, p. 575, 2024. DOI: 10.3390/v16040575. Disponível em: https://doi.org/10.3390/v16040575. Acesso em: 12 fev. 2025.

FREITAS, D. A.; SOUZA-SANTOS, R.; CARVALHO, L. M. A.; BARROS, W. B.; NEVES, L. M.; BRASIL, P.; WAKIMOTO, M. D. Congenital Zika syndrome: A systematic review. **PLoS One**, v. 15, n. 12, p. e0242367, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242367Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242367. Acesso em: 3 out. 2024.

FULNI-Ô. Terras Indígenas no Brasil. 2020. Disponível em: <https://terrasindigenas.org.br/pt-br/terras-indigenas/3777. Acesso em 12 jan. 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Guia de coleta, armazenamento e transporte de amostras biológicas. 2023.** Disponível em: <www.arca.fiocruz.br>. Acesso em: 05 out. 2024.

GIRARD, M. *et al*. Arboviruses: A global public health threat. **Vaccine**, v. 38, n. 24, 19 maio 2020. ISSN 1873-2518. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.011. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.011. Acesso em: 02 maio 2020.

GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK CONSORTIUM; MAGNUSSEN, C.; OJEDA, F. M.; LEONG, D. P.; ALEGRE-DIAZ, J.; AMOUYEL, P.; AVILES-SANTA, L. *et al*. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality**. *The New England Journal of Medicine***, v. 389, n. 14, p. 1273-1285, 5 out. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2206916. Epub 26 ago. 2023.

GOLPOUR, A. *et al***.** Epidemiological Impact of Myocarditis. **J Clin Med**, 2021 Feb 5; 10(4): 603. DOI: 10.3390/jcm10040603. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm10040603. Acesso em: 07 dez. 2024.

GOMES, O. V. *et al*. Urbanization and kidney dysfunction in Brazilian indigenous people: a burden for the youth. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 69, n. 2, p. 240-245, 3 mar. 2023. DOI: 10.1590/1806-9282.20220934. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220934. Acesso em: 07 dez 2024.

GOMES, *et al*. Prevalence and associated factors of chronic kidney disease among Truká Indigenous adults in Cabrobó, Brazil: a population-based study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 38, 100882, out. 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100882. Disponível em: https://www.sciencedirect.com.Acesso em 07 dez 2024.

GONZALEZ-SANCHEZ, J. A.; RAMIREZ-ARROYO, G. F. Chikungunya Virus: History, Geographic Distribution, Clinical Picture, and Treatment. **P R Health Sci J**, 37, n. 4, p. 187-194, Dec 2018. Disponível em: < http://dx.doi.org/>. Aceso em: 15 marc. 2024.

GREENLAND, P. *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 122, n. 25, p. e584-636, 21 dez. 2010. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182051b4c. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001. Acesso em: 07 dez 2014.

GUO, Z. *et al*. The global trends and regional differences in incidence of Zika virus infection and implications for Zika virus infection prevention. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 10, p. e0010812, 21 out. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010812. Acesso em: 28 out. 2024.

GUPTA, S. *et al*. Early cardiovascular involvement in dengue fever: A prospective study with two-dimensional speckle tracking echocardiography. **Tropical Doctor**, 2022. DOI: 10.1177/00494755221076686. Disponível em: https://doi.org/10.1177/00494755221076686. Acesso em: 1 out. 2024.

HALLER, P. M. *et al*. Role of Cardiac Biomarkers in Epidemiology and Risk Outcomes. **Clinical Chemistry**, v. 67, n. 1, p. 96-106, 8 jan. 2021. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa228. Disponível em: https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa228. Acesso em: 7 dez. 2024.PMID: 33225348.

HEIDENREICH, P. A. *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 145, n. 18, p. e895-e1032, 3 maio 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 1 abr. 2022. Erratum in: *Circulation*, 3 maio 2022, v. 145, n. 18, p. e1033. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001073.

INKER, L. A. *et al.* New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1737-1749, 4 nov. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102953. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822996/. Acesso em: 5 out. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Os indígenas no Censo 2022**. Disponível em: https://educa.ibge.gov.br/criancas/brasil/nosso-povo/22324-os-indigenas-no-censo-2022.html. Acesso em: 7 set. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Áreas Urbanizadas**. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 04 out. 2024.

IMPA - INSTITUTO DE MATEMÁTICA PURA E APLICADA. **Situação de casos estimados. Análise integrada de dados epidemiológicos e climáticos**. Dengue Panel [Internet]. Rio de Janeiro: IMPA. Disponível em: https://info.dengue.mat.br/. Acesso em: 04 out. 2024.

IZAR, M. C. O. *et al*. Position Statement on Fat Consumption and Cardiovascular Health - 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 160-212, jan. 2021. Publicado em inglês e português. Erratum in: Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 4, p. 855, abr. 2021. DOI: 10.36660/abc.20210278. Disponível em: https://doi.org/10.36660/abc.20201340. Acesso em: 02 dez. 2024.

JONES, R.; KULKARNI, M.A.; DAVIDSON, T.M.V. Arbovirus vectors of epidemiological concern in the Americas: A scoping review of entomological studies on Zika, dengue and chikungunya virus vectors. **PloS One**, v. 15, n. 2, 6 fev. 2020. ISSN

1932-6203.DOI: 10.1371/journal.pone.0220753. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220753. Acesso em: dez. 2023.

JONES, T. H.; KELLY, D. M. Randomized controlled trials - mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. **Asian Journal of Andrology**, v. 20, n. 2, p. 120-130, mar./abr. 2018. doi: 10.4103/aja.aja_6_18. Disponível em: https://doi.org/10.4103/aja.aja_6_18. Acesso em: 10 nov. 2024.

JORGE, A. L. *et al*. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. **Journal of Cardiac Failure**, v. 22, n. 2, p. 153-157, fev. 2016. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017. Disponível em: https://doi.org/10.36660/abc.20180258. Acesso em: 5 dez.2024.

JORGE, A. J. *et al*. Prognosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Primary Care by the H2FPEF Score. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 33, n. 6, p. 666-672, nov. 2020. DOI: 10.36660/ijcs.20200076. Disponível em: https://doi.org/10.36660/ijcs.20200076. Acesso em: 5 dez.2024.

KAAGAARD, M. D. *et al.* Potential role of transthoracic echocardiography for screening LV systolic dysfunction in patients with a history of dengue infection: a cross-sectional and cohort study and review of the literature. **PLoS One**, v. 17, n. 11, nov. 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0277544. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277544. Acesso em: 20 ago. 2024.

KALLÁS, E. G. *et al*. Live, attenuated, tetravalent Butantan-Dengue vaccine in children and adults. New England Journal of Medicine, v. 390, n. 5, p. 397-408, 1 fev. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2301790. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38294972/. Acesso em: 02 jan. 2025.

KANGUSSU, L. M. *et al*. Dengue virus infection induces inflammation and oxidative stress on the heart. **Heart**, v. 108, n. 5, p. 388-396, mar. 2022. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318912. Disponível em: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318912. Acesso em: 24 set. 2024.

KATO, E. T.; *et al*. Growth Differentiation Factor 15 and Cardiovascular Risk: Individual Patient Meta-Analysis. **European Heart Journal**, v. 44, n. 4, p. 293-300, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac577. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac577. Acesso em: 10 nov. 2024.

KATRUKHA, I. A.; KATRUKHA, A. G. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. ***Clinical Chemistry***, v. 67, n. 1, p. 124-130,

8 jan. 2021. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa281. Disponível em: https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa281. Acesso em: 10 nov. 2024.

KHOR, C. S.; *et al*. Serological evidence of DENV, JEV, and ZIKV among the indigenous people (Orang Asli) of Peninsular Malaysia. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 8, p. 956-962, ago. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25649. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.25649. Acesso em: 10 nov. 2024.

KOTSAKIOZI, P. *et al*. Tracking the return of Aedes aegypti to Brazil, the major vector of the dengue, chikungunya and Zika viruses. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, p. e0005653, 25 jul. 2017. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005653. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005653. Acesso em: 12 fev. 2025.

KRAMER, CK; LEITÃO, CB; VIANA, LV**.** The impact of urbanisation on the cardiometabolic health of Indigenous Brazilian peoples: a systematic review and meta-analysis, and data from the Brazilian Health registry. **Lancet**, 2022 Dec 10; 400(10368): 2074-2083. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00625-0. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00625-0. Acesso em: 5 dez. 2024.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, jan. 2015. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003. Acesso em: 7 dez.2024.

LANGSJOEN, R. M. *et al*. Chikungunya virus infects the heart and induces heart-specific transcriptional changes in an immunodeficient mouse model of infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 1, p. 99-104, nov. 2021. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0719. Disponível em: https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0719. Acesso em: 24 set. 2024.

LEVY, A.; *et al*. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 1, p. 16-23, jan. 2010. DOI: 10.1016/j.trstmh.2009.06.013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.06.013. Acesso em: 10 nov. 2024.

LI, Z. *et al*. Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 559751, 29 out. 2021. DOI:

10.3389/fpubh.2021.559751.Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.559751. Acesso em: 12 nov. 2024.

LIMA, P. C. *et al*. Evidências sorológicas de infecção por vírus do Nilo Ocidental em aves selvagens na área do primeiro caso humano confirmado de febre do Nilo Ocidental no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 15, p. e202401483, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.5123/S2176-6223202401483. Acesso em: 12 nov. 2024.

LITZBA, N. *et al*. Evaluation of the first commercial chikungunya virus indirect immunofluorescence test. **Journal of Virological Methods**, v. 149, n. 1, p. 175-179, abr. 2008. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.01.004. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 5 out. 2024.

LO, C. K.; MERTZ, D.; LOEB, M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, p. 45, 1 abr. 2014. DOI: 10.1186/1471-2288-14-45. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45. Acesso em 10 nov. 2024.

LOMBARDELLI, L. *et al.* Evaluation of secreted cytokines by multiplex bead-based assay (X MAP technology, Luminex). **Methods in Molecular Biology**, v. 2285, p. 121-130, 2021. DOI: 10.1007/978-1-0716-1311-5_10.

LUIS, S. A.; CHAN, J.; PELLIKKA, P. A. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 1, p. 125-138, jan. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.07.017. Acesso em: 20 out. 2024.

LUMINEX CORPORATION**. Overview of Luminex xMAP Technology**. Disponível em: www.luminexcorp.com. Acesso em: 8 out. 2024.

MALACHIAS, M. *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 - Conceito, Epidemiologia e Prevenção Primária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, Supl. 3, p. 1-6, set. 2016. DOI: 10.5935/abc.20160151. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 04 out. 2024.

MALTA, D. C.; *et al*. Hipertensão arterial autorreferida, uso de serviços de saúde e orientações para o cuidado na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 31, spe1, e2021369, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200012.especial. Acesso em: 10 nov. 2024.

MALTA, D. C. *et al*. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. Rev. bras. epidemiol., 2019 22, p. e190030, 2019.

MARTENS, C. R.; ACCORNERO, F. Viruses in the Heart: Direct and Indirect Routes to Myocarditis and Heart Failure. **Viruses**, v. 13, n. 10, p. 1924, 24 set. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/v13101924. Acesso em: 28 out. 2024.

MENDES, AM, LEITE, MS, LANGDON, EJ, & GRISOTTI, M. (2018). O desafio da atenção primária na saúde indígena no Brasil. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, 42, e184. DOI: 10.26633/RPSP10.26633/RPSP.2018.184.2018.184 . Disponível em: https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.184

MISSIONÁRIO, Conselho Indigenista. A Política de Atenção à Saúde Indígena no Brasil. **Breve recuperação histórica sobre a política de assistência à saúde nas comunidades indígenas**, 2013.

MITCHELL, C. **Cases of dengue in the Americas exceeded 3 million in 2019. PAHO/WHO**, 12 fev. 2020. Disponível em: www.paho.org. Acesso em: jun. 2024.

MOIZÉIS, R.N.C. *et al*. Chikungunya fever: a threat to global public health. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 4, jun. 2018. ISSN 2047-7732. DOI: 10.1080/20477724.2018.1478777. Disponível em: https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1478777. Acesso em: 7 fev. 2024.

MULTINI, L. C.; WILKE, A. B. B.; MARRELLI, M. T. Urbanization as a driver for temporal wing-shape variation in Anopheles cruzii (Diptera: Culicidae). **Acta Tropica**, v. 190, p. 30-36, fev. 2019. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.10.009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.10.009. Acesso em: 7 fev. 2024

MUNIZ FILHO, A. Juazeiro (BA) e Petrolina (PE) - cidades médias fronteiriças no Sertão do São Francisco, Brasil. **Territórios em Plural**, v. 14, p. 1-21, 2020. DOI: 10.5212/TerraPlural.v.14.2013360.031. Disponível em: https://revistas.uepg.br/index.php/tp/article/view/13360/209209212894. Acesso em: 7 fev. 2024.

MUÑOZ, L. S.; PARRA, B.; PARDO, C. A.; NEUROVIRUSES EMERGING IN THE AMERICAS STUDY. Neurological Implications of Zika Virus Infection in Adults. ***Journal of Infectious Diseases***, v. 216, supl. 10, p. S897-S905, 16 dez. 2017. DOI:

10.1093/infdis/jix511. Erratum in: *Journal of Infectious Diseases*, v. 217, n. 8, p. 1334, 28 mar. 2018. PMID: 29267923; PMCID: PMC5853915.

NG, F. *et al*. IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. **PloS One**, v. 4, n. 1, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004261. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004261. Acesso em: abr. 2023.

NICACIO, J. M. *et al.* Anti-chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6, p. e0009468, 28 jun. 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009468. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009468. Acesso em: 20 ago. 2024.

NICACIO, J. M. *et al*. Use of Aloe Vera in Quilombo communities in the Brazilian Northeast: a systematic review with meta-analysis. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA**, *[S. l.]*, v. 21, n. 9, p. 13473–13494, 2023. DOI: 10.55905/oelv21n9-162. Disponível em: https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/1241. Acesso em: 27 set. 2024.

OLIVEIRA, G. F. **Prevalência de fatores de risco cardiometabólicos em comunidade indígena no Brasil central: um estudo transversal de base populacional. 2014**. 94 f., il. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE**. Global vector control response 2017–2030**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259205/9789241512978-eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 11 mar. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Índice de Massa Corporal - IMC**. 2021. Disponível em: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi. Acesso em: 07 set. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Disease Outbreak News: Dengue – Americas**. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518. Acesso em: 28 out. 2024.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e82, 20

jul. 2022. DOI: 10.26633/RPSP.2022.82. Disponível em: https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.82. Acesso em: março. 2024

PATEL, R. B. *et al*. Biomarker profile of left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. **Journal of Cardiac Failure**, v. 26, n. 3, p. 270-275, 2020. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.12.001. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.12.001. Acesso em: 24 out. 2024.

PATRIOTA, P. V. A. M. *et al*. Echocardiography and analysis of subclinical cardiovascular diseases in Indigenous people living in different degrees of urbanization: Project of Atherosclerosis Among Indigenous Populations (PAI). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Imagem Cardiovascular**, v. 33, p. 8, 2020. DOI: 10.47593/2675-312X/20203304eabc78.

PATRIOTA, P.V.A. **PROJETO ATEROSCLEROSE EM INDÍGENAS (PAI): PROTOCOLO DO ESTUDO E RESULTADOS PRELIMINARES. 2019**. 50f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, 2019.

PEINADO, R. D. S.; *et al*. HR-MAS NMR metabolomics profile of Vero cells under the influence of virus infection and nsP2 inhibitor: a chikungunya case study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1414, 24 jan. 2024. DOI: 10.3390/ijms25031414. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms25031414. Acesso em: 10 nov. 2024.

PEREIRA, V. C. *et al*. Traditional pipe smoking (xanduca) and respiratory function in the Fulni-ô indigenous people, Brazil: Project of Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI) study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]**, v. 48, n. 2, e20210468, 2022. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210468. Disponível em: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210468. Acesso em: 30 set. 2024.

POMIATO, E. *et al*. Pediatric myocarditis: what have we learnt so far? **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 9, p. 143, 2022. DOI: 10.3390/jcdd9050143. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcdd9050143. Acesso em: 7 dez. 2014.

PONTES, A. L. de M.; SANTOS, R. V. Health reform and Indigenous health policy in Brazil: contexts, actors and discourses. **Health Policy and Planning**, v. 35, suplemento 1, p. i107-i114, 1 nov. 2020. DOI: 10.1093/heapol/czaa098. Disponível em: https://doi.org/10.1093/heapol/czaa098. Acesso em: 7 dez. 2024.

POSTLER, T. S. et al. Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names within the family Flaviviridae. **Archives of Virology**, v. 168, n. 9, p. 224, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00705-023-05835-1. Acesso em: [coloque a data de acesso].

PRINCE, S. A. *et al*. The State of Affairs for Cardiovascular Health Research in Indigenous Women in Canada: A Scoping Review. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 4, p. 437-449, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.11.019. Epub 5 dez. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.11.019. Acesso em: 30 set. 2023.

RAGUSA, R. *et al.* Cardiac troponins: Mechanisms of release and role in healthy and diseased subjects. ***Biofactors,*** v. 49, n. 2, p. 351-364, mar. 2023. DOI: 10.1002/biof.1925. Epub 14 dez. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/biof.1925. Acesso em: 7 dez. 2024.

REDCap Brasil. **Research Eletronic Data Capture**. São Paulo; 2017 [acesso em 27 nov 2022]. Disponível em: https://redcapbrasil.com.br/?page_id=2.

REDDY, Y. N. V. *et al*. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. **Circulation**, v. 138, p. 861-870, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646. Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646. Acesso em: 11 nov. 2024.

REIS, P. A. **Arboviroses em população indígena: um inquérito soroepidemiológico. 2024**. Trabalho de pesquisa (Graduação em Medicina) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2024.

RIBEIRO, A. D. C**. Iniquidades étnico-raciais nas hospitalizações e fatores prognósticos para doença grave ou óbito em crianças indígenas menores de cinco anos no Mato Grosso do Sul. 2023**. 101 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2023.

RODRIGUES, N. C. P. *et al*. Efeito da vulnerabilidade social no risco de infecção por arboviroses. In**: X Congresso Brasileiro de Epidemiologia**, 2017, Florianópolis. Anais. Florianópolis: [s.n.], 2017. Apresentado em forma de pôster. DOI: 10.0000/xxx. Disponível em: https://proceedings.science/epi/trabalhos/efeito-da-vulnerabilidade-social-no-risco-de-infeccao-por-arboviroses?lang=pt-br. Acesso em: 9 set. 2024.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al*. Prevalence of post-Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care**

& Research, v. 68, n. 12, dez. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1002/acr.22900. Acesso em: 20 mar. 2024.

ROTH, G. A. *et al*. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982-3021, 22 dez. 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: Journal of the American College of Cardiology, v. 77, n. 15, p. 1958-1959, 20 abr. 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.039. PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.

SACRAMENTO, R. H. M. **Dengue e o Aedes aegypti na população indígena dos Tremembé da aldeia Tapera no Ceará: prevalência, conhecimentos e práticas. 2017**. 84 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017

SANDEEP, M. et al. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 11, p. 1761–1768, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.005. Acesso em: 5 mar. 2025.

SANTOS, R. V.; ESCOBAR, A. L. Saúde dos povos indígenas no Brasil: perspectivas atuais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 2, p. 258-259, 2001. DOI: 10.1590/S0102-311X2001000200001. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000200001. Acesso em: 7 set. 2022.

SANTOS, L.H.O; DE SOUZA SILVA, R.R. Análise do perfil epidemiológico das arboviroses (dengue, zika e chikungunya) de 2020-2022 no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 9, p. e6912943229-e6912943229, 2023.

SANTOS, L. H. O.; SILVA, R. R. de S. Análise do perfil epidemiológico das arboviroses (dengue, zika e chikungunya) de 2020-2022 no Brasil. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. e6912943229, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i9.43229. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/43229. Acesso em: 28 dez. 2024.

SERGON, K.; *et al*. Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, Union of the Comoros, 2005. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, n. 6, p. 1189-1193, jun. 2007. DOI: 10.4269/ajtmh.2007.76.1189. Disponível em: https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.1189. Acesso em: 10 nov. 2024.

SCALCO, N.; LOUVISON, M. Saúde indígena: lutas e resistências na construção de saberes. **Saúde e Sociedade** [online], v. 29, n. 3, e000003, 2020. DOI: doi.org/10.1590/S0104-12902020000003. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-12902020000003. Acesso em: 27 set. 2024.

SCATULARO, C. E. *et al*. Zika & heart: A systematic review. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 32, n. 1, p. 52-58, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.11.003. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.11.003. Acesso em: 24 set. 2024.

SEN, G.; SCULLY, P.; GORDON, P.; SADO, D. Advances in the diagnosis of myocarditis in idiopathic inflammatory myopathies: an overview of diagnostic tests. **Rheumatology (Oxford),** v. 63, n. 7, p. 1825-1836, 1 jul. 2024. DOI: 10.1093/rheumatology/keae029. PMID: 38230760; PMCID: PMC11215992.

SEVEN, E. *et a*l. Higher serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide associate with prevalent hypertension whereas lower associate with incident hypertension. **PLoS One**, v. 10, n. 2, e0117864, 6 fev. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117864. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117864. Acesso em: 10 nov. 2024.

SHAH, C.; VIJAYARAGHAVAN, G.; KARTHA, C. C. Spectrum of cardiac involvement in patients with dengue fever. **International Journal of Cardiology**, v. 324, p. 180–185, 2020.

SILVA Ld. *et al*. PREOCUPAÇÃO EMERGENTE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA FEBRE DO OROPOUCHE. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 2758–2770, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p2758-2770. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/3009. Acesso em: 13 fev. 2025.

SILVA, I. P. **Dislipidemias e distúrbios cardiometabólicos em populações indígenas. 2019.** 117f. Tese (Doutorado em Bioquímica e Fisiologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

SILVEIRA, N. H. Considerações sobre saúde indígena no Brasil a partir de alguns estudos antropológicos fundadores**. Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas [Internet],** v. 17, n. 1, p. e20210003, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/2178-2547-BGOELDI-2021-0003. Acesso em: 30 set. 2024.

SINGH, R. B. *et al*. Pre-heart failure at 2D- and 3D-speckle tracking echocardiography: A comprehensive review. **Echocardiography**, v. 39, n. 2, p. 302-309, fev. 2022. DOI: 10.1111/echo.15284. Disponível em: https://doi.org/10.1111/echo.15284. Acesso em: 20 out. 2024.

SMITH, L. T. **Decolonizing Methodologies: Research and Indigenous Peoples**. 2nd ed. London: Zed Books, 2012.

SOMBRA, N. M. **Avaliação de fatores de risco para doenças cardiovasculares, com ênfase na hipertensão arterial, em indígenas Munduruku. 2019**. 84 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal do Amazonas - Universidade do Estado do Pará, Manaus, 2019

SOUZA, C. D. F. *et al*. Space-time dynamics of the dengue epidemic in Brazil, 2024: an insight for decision making. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1056, 2024. DOI: 10.1186/s12879-024-09813-z. Acesso em: 3 out. 2024.

SOUZA FILHO, Z. A.d. **Avaliação de Fatores de Risco Cardiovascular, com ênfase na Hipertensão Arterial, em Indígenas da Etnia Mura**: **estudo comparativo entre população rural e urbana. 2017**. Tese (Doutorado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. 240 f. DOI:10.11606/T.7.2017.tde-12072017-170331. Acesso em: 1 out. 2024.

SOUZA, L. C. **Realidades míticas e doenças históricas: Experiências de adoecimento, cura e morte nas narrativas de indígenas Fulni-ô no Brasil e P'urhépecha no México.** 2021. 232 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) — Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

STEGMANN-PLANCHARD, S. *et al*. Chikungunya, a Risk Factor for Guillain-Barré Syndrome. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 70, n. 6, p. 1233-1235, 3 mar. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciz625. PMID: 31290540.

STERNE, J. A. C. *et al*. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, p. d4002, 2011.

STROUP, D.F. *et al*. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000. DOI: 10.1001/jama.283.15.2008. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008. Acesso em: 10 set. 2022.

TAVARES, M. de F. L.; ANDRADE, H. M. L. da S.; PONTES, I. G. Aprendizagens e experiências sobre saúde indígena a partir da experiência de territorialização e do olhar de uma residente de saúde coletiva e agroecologia na aldeia Fulni-ô de Águas Belas – Pernambuco. **Revista de Estudos Indígenas de Alagoas - Campiô**, v. 2, n. 2, p. 40–55, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.48017/rc.v2i2.487. Acesso em: 12 fev. 2025.

TAVARES, F. G. **Obesidade e fatores associados entre os adultos Xavante, Mato Grosso, Brasil**. 2014. 125 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014

TENG, T-S. *et al*. Host response to Chikungunya virus and perspectives for immune-based therapies. **Future Virology**, v. 6, n. 9, p. 975-984, 2011. DOI: 10.2217/fvl.11.67. Disponível em: https://doi.org/10.2217/fvl.11.67. Acesso em: 30 set. 2024.

TRAN, L. *et al*. Role of cytokines produced by T helper immune-modulators in dengue pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v. 216, p. 105823, Apr. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105823. Acesso em: 30 set. 2024.

TRUKÁ. **Terras Indígenas no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://terrasindigenas.org.br/pt-br/terras-indigenas/3777. Acesso em: Maio 2024

TSANG, W. *et al*. Transthoracic 3D echocardiographic left heart chamber quantification using an automated adaptive analytics algorithm. **JACC Cardiovascular Imaging**, v. 9, n. 7, p. 769-782, jul. 2016. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.12.020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.020. Acesso em: 10 dez. 2024.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **Luminex Instruments and Multiplex Assays**. 2023. Disponível em: www.thermofisher.com. Acesso em: 8 set. 2024.

TINTO, B. *et al.* Circulation du virus de la dengue en Afrique de l'Ouest - Une problématique émergente de santé publique. **Medecine/Sciences (Paris),** v. 38, n. 2, p. 152-158, fev. 2022. DOI: 10.1051/medsci/2022007.

VOGELS, C.B.F. *et al.* Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern? **PLoS Biology**, v. 17, n. 1, jan. 2019. ISSN 1545-7885. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: jan. 2024.

VOIGT, J. U. *et al*. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 2, p. 183-193, fev. 2015. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003. Acesso em: 26 nov. 2024.

WALSH, W. F.; KANGAHARAN, N. Cardiac care for Indigenous Australians: practical considerations from a clinical perspective. **Medical Journal of Australia**, v. 207, n. 1, p. 40-45, 3 jul. 2017. DOI: 10.5694/mja17.00250. Disponível em: https://doi.org/10.5694/mja17.00250. Acesso em 3 set. 2024

WENXI, A.N. *et al*. Recent progress on chikungunya virus research. **Virol Sin**, 32, n. 6, p. 441-453, Dec 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12250-017-4072-x>. Acesso em: 20 marc. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika—OPAS/OMS** Organização Pan-Americana da Saúde. Washington, DC: PAHO/WHO, 2022. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/zika. Acesso em: 30 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases (CVDs), 2024**. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). Acesso em: 20 ago. 2024.

WU, S. *et al*. Global burden of cardiovascular disease attributable to metabolic risk factors, 1990-2019: an analysis of observational data from a 2019 Global Burden of Disease study. **BMJ Open**, v. 13, n. 5, e069397, 12 maio 2023. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069397. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069397. Acesso em: 10 jan. 2025.

Zhang, Y.; Li, X.; Di, Y. P. Fast and Efficient Measurement of Clinical and Biological Samples Using Immunoassay-Based Multiplexing Systems. **Methods in Molecular Biology**, v. 2102, p. 129-147, 2020. DOI: 10.1007/978-1-0716-0223-2_6. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0223-2_6. Acesso em: 5 dez. 2024.

ANEXO A-MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist

A reporting checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies. You must report the page number in your manuscript where you consider each of the items listed in this checklist. If you have not included this information, either revise your manuscript accordingly before submitting or note N/A.

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Reporting of Background		
Problem definition		
Hypothesis statement		
Description of Study Outcome(s)		
Type of exposure or intervention used		
Type of study design used		
Study population		
Reporting of Search Strategy		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)		
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords		
Effort to include all available studies, including contact with authors		
Databases and registries searched		
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)		
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)		
List of citations located and those excluded, including justification		
Method for addressing articles published in languages other than English		

Method of handling abstracts and unpublished studies		
Description of any contact with authors		
Reporting of Methods		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested		
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)		
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)		
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate		
Reporting Criteria	**Reported (Yes/No)**	**Reported on Page No.**
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results		
Assessment of heterogeneity		
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated		
Provision of appropriate tables and graphics		
Reporting of Results		
Table giving descriptive information for each study included		
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)		
Indication of statistical uncertainty of findings		
Reporting of Discussion		

Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)		
Justification for exclusion (eg, exclusion of non–English-language citations)		
Assessment of quality of included studies		
Reporting of Conclusions		
Consideration of alternative explanations for observed results		
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)		
Guidelines for future research		
Disclosure of funding source		

Once you have completed this checklist, please save a copy and upload it as part of your submission. DO NOT include this checklist as part of the main manuscript document. It must be uploaded as a separate file.

ANEXO B- Methodological quality assessment by the NOS Score

Author **Year** **Journal**	**Arbovirus**	**Selection**				**Comparability**	**Outcome/**			
		Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	**Total Score/Quality assessment**
Lakshman et al. 2018 Tropical Doctor	DENV[#]	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor
Arora et al. 2015 JAPI	DENV	--	--	*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Bhatt et al. 2020 Infection	DENV	--	--	*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Bonifay et al. 2018 PLoS ONE	CHIKV[##]	--	--	*	*	--	*	--	*	4/ Poor
Butunbatu et al. 2019 Journal of Tropical Pediatrics	DENV	---	---	*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Cabrera-Rego et al. 2021 Enferm Infec. Microb Clin	DENV	--	--	*	*	**	*	*	*	7/ Good
Sha et al. 2020 International Journal of Cardiology	DENV	--	--	*	*	**	*	*	*	7/ Good
Li et al. 2016 Medicine (Baltimore)	DENV	--	--	--	*	**	*	*	*	6/ Fair
La-Orkhun et al. 2011	DENV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor

Annals of Tropical Paediatrics										
Kirawittaya et al. 2015 PLoS NT	DENV	--	*	*	*	*	*	*		6/ Fair
Salgado et al. 2010 *Pediatr Infect Dis*	DENV	--	--	*	--	*	*	*	*	5/ Poor
Yacoub et al. 2017 PLoS NTD	DENV	--	--	*	--	*	*	*	*	5/ Fair
Thanachartwet et al. 2016 PLoS One	DENV	*	--	*	--	**	*	*	*	7/ Good
OROFINO, 2020 Rev Inst Med Trop São Paulo	ZIKV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/Poor
Lemant, 2008 Crit Care Med	CHIKV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/Poor
Lima, 2020 Clinical Infectious Diseases	CHKV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/Fair
Rollé, 2016 Emerging Infectious Diseases	CHIKV	--	--	*	--	--	--	--	*	2/Poor
Sharp, 2020 Clinical Infectious Diseases	CHIKV	---	--	*	--	*	*	*	*	5/Poor
Khongphatthanayothin et al. 2007 Pediatr Crit Care Med	DENV	--	--	*	*	**	*	*	*	7/ Good
Cavalcanti et al. 2017 PLoS One	ZKV[###]	--	--	*	*	*	*	*	*	6/ Fair
Pothapregada et al. 2026 Indian J Pediatr	DENV	--	--	*	--		*	*	*	4/ Poor

Saldarriaga et al. 2013 Revista Colombiana de Cardiología	DENV	--	--	*	--	--	*	--	*	3/ Poor
Hussain et al. 2016 P J M H S	DENV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/ Fair
Kumar et al. 2013 Pediatr Cardiol	DENV			*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Khositseth et al. 2012 Journal of Pediatric Intensive Care	DENV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor
Khongphatthanayothin et al. 2003 Intensive Care Med	DENV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/ Fair
Godoy et al. 2018 Pediatr. (Asunción)	DENV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/ Fair
Kabra et al. 1998 The national medical journal of India	DENV	--	--	--	*	--	*	*	*	4/ Poor
Satarasinghe et al. 2007 British Journal of Cardiology	DENV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/Fair
Obeyesekere et al. 1973 American Heart Journal	CHIKV		*	*	?	?	*	*	*	5/ Poor
Wali et al. 1998 International Journal of Cardiology	DENV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor
Weerakoon et al. 2011 BMC Research	DENV	--	--	*	--	--	*	--	*	3/ Poor

Lee et al. 2021 Journal of Microbiology, Immunology and Infection	DENV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor
Yadav et al. 2017 J. Evolution Med. Dent. Sci	DENV	--	--	*	*	**	*	?	*	6/ Fair
Lee et al. 2022 Travel Medicine and Infectious Disease	DENV	--	--	*	*	*	*	*	*	6/Fair
Wei et al. 2022 PLos NTD	DENV	--	*	*	--	--	*	*	*	5/Fair
Mansanguan et al. 2021 *BMC Infect Dis*	DENV	*	--	*	*	**	*	*	*	8/ Good
Kalkutakar et al. 2019 International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences	DENV	--	--	*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Miranda et al. 2013 Clinical Infectious Diseases English	DENV	--	--	*	--	--	*	*	*	4/ Poor
Girdhar et al. 2017 Journal of Medibal Science and Clinical Searchch	DENV	--	--	*	*	**	*	--	*	6/ Fair
Wichmann et al. 2009 Southeast Asian J Trop Med Public Health	DENV	--	--	*	--	--	*	--	*	3/ Poor
Orofino, 2020	ZIKV	--	--	*	--	--	*	*	*	**4/Poor**

Rev Inst Med Trop São Paulo										
Lemant, 2008 Crit Care Med	CHIKV	--	--	*	--	--	*	*	*	**4/Poor**
Lima, 2020 Clinical Infectious Diseases	CHKV	--	--	*	*	*	*	*	*	**6/Fair**
Rollé, 2016 Emerging Infectious Diseases	CHIKV	--	--	*	--	--	--	--	*	2/Poor
Sharp, 2020 Clinical Infectious Diseases	CHIKV	---	--	*	--	*	*	*	*	5/Poor

Legend: # Dengue Virus; ## Chikungunya Virus; ### Zika Virus

ANEXO C- Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI): Cytokines and cardiac biomarkers in the Brazilian indigenous population exposed to arboviruses: a cross-sectional study

Patient Data Collection Questionnaire
1. Patient Identification
Name: _____
Age: _____ Gender: _____
Patient ID: _____
2. Clinical Evaluation
Cardiovascular Disease
Yes [ ] No [ ]
Comorbidities
Diabetes Mellitus (DM) [ ]
Hypertension (HTN) [ ]
Chronic kidney disease dialysis [ ]
Obesity [ ]
3. Arbovirus Serological Status
Dengue: Relative Index _____
Zika: Relative Index _____
Chikungunya: Relative Index _____
Cutoff for Serological Values:
Positive: Relative Index ≥ 1.1
Borderline: Relative Index ≥ 0.8 and < 1.1
Negative: Relative Index < 0.8
5. Transthoracic Echocardiogram (TTE) Data
Ejection Fraction (%): _____
Left Ventricular Systolic Volume (ml): _____
Left Ventricular Diastolic Volume (ml): _____
TAPSE (mm): _____
Myocardial Mass (g): _____
6. Blood Pressure
Systolic/Diastolic Blood Pressure: _____ / _____ mmHg
Use of Antihypertensive Medication: Yes [ ] No [ ] If yes, specify:
_____
7. Anthropometric Data
Weight (kg): _____
Height (m): _____
Body Mass Index (BMI): _____
8. Laboratory Tests
Fasting Blood Glucose (mg/dL): _____
Hemoglobin A1c (HbA1c) (%): _____
8.1. Inflammatory Biomarkers
Cardiotrophin1 (CT-1): _____
Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15): _____
Lactate Dehydrogenase B (LDH-B): _____
Fatty Acid Binding Protein 3 (FABP3): _____
Myoglobin: _____
N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): _____
Cardiac Troponin I (cTnI): _____

Big Endothelin-1 (Big ET-1): _____
Creatine Kinase MB (CKMB): _____

ANEXO D- Atherosclerosis among Indigenous Populations (PAI): Arbovirus Exposure and Subclinical Myocardial Dysfunction

Patient Data Collection Questionnaire

1. Patient Identification

Name: _____

Age: _____ Gender: _____

Patient ID: _____

2. Clinical Evaluation

Cardiovascular Disease

Yes [ ] No [ ]

Comorbidities

Diabetes Mellitus (DM) [ ]

Hypertension (HTN) [ ]

Chronic kidney disease dialysis [ ]

Obesity [ ]

3. Arbovirus Serological Status

Dengue: Relative Index _____

Zika: Relative Index _____

Chikungunya: Relative Index _____

Cutoff for Serological Values:

Positive: Relative Index ≥ 1.1

Borderline: Relative Index ≥ 0.8 and < 1.1

Negative: Relative Index < 0.8

4. Global Longitudinal Strain (GLS) and Additional Strain Data

GLS Value: _____

AP2 Strain: _____

AP3 Strain: _____

AP4 Strain: _____

Date of GLS Test: _____

5. Transthoracic Echocardiogram (TTE) Data

Ejection Fraction (%): _____

Left Ventricular Systolic Volume (ml): _____

Left Ventricular Diastolic Volume (ml): _____

TAPSE (mm): _____

Myocardial Mass (g): _____

6. Blood Pressure
Systolic/Diastolic Blood Pressure: _____ / _____ mmHg

Use of Antihypertensive Medication: Yes [ ] No [ ] If yes, specify: _____

7. Anthropometric Data
Weight (kg): _____

Height (m): _____

Body Mass Index (BMI): _____

8. Laboratory Tests
Fasting Blood Glucose (mg/dL): _____

Hemoglobin A1c (HbA1c) (%): _____

ANEXO E- Parecer Consubstanciado CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre o Processo de Urbanização, o Risco Cardiovascular e Doença Cardiovascular Subclínica em Populações Indígenas da Bacia Hidrográfica do Rio São Francisco: Efeitos das Barragens e Transposição do São Francisco (revisado conforme orientação do CEP/UNIVASF)

Pesquisador: Anderson da Costa Armstrong

Área Temática: Estudos com populações indígenas;

Versão: 3

CAAE: 48235615.9.0000.5196

Instituição Proponente: Hospital de Ensino da Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

Fundação Oswaldo Cruz

Financiamento Próprio

DADOS DO

PARECER

Número do

Parecer:

1.488.268

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

Identificação da proposta: As doenças cardiovasculares são preocupações de âmbito mundial. Há evidências de que fatores relacionados ao estilo de vida comumente adotado no Ocidente favoreçam a epidemia de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, comunidades tradicionais indígenas comumente mudam o perfil de risco cardiovascular ao passar por processos de transformação socioeconômica advindos da urbanização. Com a urbanização, tais passam a ser expostas a fatores de risco similares aos das comunidades urbanizadas, porém sem o mesmo acesso ao sistema de saúde à educação em saúde. O processo de colonização europeia no Brasil iniciou-se pelo litoral Nordestino no ano de 1500. Apenas dois anos depois, o explorador Américo Vespúcio identifica uma importante foz fluvial e, então, batiza o Rio São

Francisco. Esse mesmo rio já era conhecido dos indígenas que habitavam a região como Opará (Rio-mar). Independente da denominação, esse importante rio serviu de referência às populações do Nordeste brasileiro desde o período pré-histórico. A utilização de suas águas tem sido subsídio de conflitos entre grupos humanos que se renovam ao longo dos séculos. Dessa forma, muito das correntes migratórias que

contribuíram para a formação do país está presente na Bacia do Rio São Francisco. Acreditamos que esse ambiente mostre-se extremamente propício à avaliação do impacto da urbanização no perfil de risco cardiovascular da nossa população indígena que ainda subsiste na região, gerando conhecimento que contribua para a população brasileira como um todo.Este manuscrito tem por objetivo formalizar as bases geográficas, antropológicas e epidemiológicas do estudo planejado para investigar a influência da urbanização sobre o risco cardiovascular de populações indígenas da Região do Vale do São Francisco. Para tanto, realizamos uma revisão nos aspectos geográficos e antropológicos da região, procedemos ao levantamento epidemiológico da mortalidade cardiovascular dos grupos populacionais locais e definimos a metodologia de um estudo transversal que trará respostas importantes sobre perfil de risco cardiovascular que as populações indígenas submetidas a transformações relacionadas ao recente processo de urbanização, fortemente influenciado pela construção de barragens e do Projeto de Transposição das Águas do Rio São Francisco.2. Qualificação do problema2.1. Processo de Formação Humana na Bacia Hidrográfica do Rio São Francisco e o Processo Recente de Urbanização 1-8Nas proximidades da Hidroelétrica de Xingó, às margens do Rio São Francisco, vestígios humanos

de até 4 mil anos sugerem que mesma região foi ocupada por diferentes etnias que coexistiam e sucediam-se. A Região do Semiárido apresentava desafios ao estabelecimento de comunidades indígenas no período pré-colonial relacionados à baixa frequência das chuvas e menor disponibilidade de fauna e flora. Dessa forma, o Rio São Francisco parece ter sido um eixo referencial para os grupos indígenas do interior. A chegada dos colonos europeus forçou a relocação de várias comunidades indígenas e exterminou muitas outras. Grupos de pioneiros nacionais e estrangeiros também agiram na região, provavelmente influenciando as composições étnicas das comunidades tradicionais ao longo do Rio São Francisco. Os grupos remanescentes sofreram processos de miscigenação ao longo dos séculos.Marques descreve que a preservação dos grupos indígenas após o início da colonização europeia deu-se através do comportamento de fuga, em que negar a identidade indígena era condição de sobrevivência. Mais recentemente, um processo de reafirmação étnica – ou etnogênese - vem se fortalecendo. Em comparação com outras regiões do país, a região Nordeste passou de 19% do total de declarados indígenas no Brasil em 1991 para pouco mais que 25% em 2010. Atualmente, a Bacia Hidrográfica do Rio São Francisco conta com 32 povos tradicionais indígenas distribuídos em 38 territórios. A identidade dos povos tradicionais da região parece advir antes das relações com o território e seus recursos naturais, além das lutas históricas em que se diferenciam como grupo cultural. Nesse sentido, o Rio São Francisco possui papel primordial na visão territorial e provisão de recursos naturais e muito das lutas históricas se

dão contra processos de utilização econômica do Rio São Francisco, como as construções de barragens e canais.Mais recentemente, a urbanização das populações indígenas do Nordeste Brasileiro vem se demonstrando crescente. A população indígena urbana do Nordeste subiu em números absolutos de 15.988 indivíduos em 1991 para 106.150 indivíduos em 2010; com uma taxa média geométrica de crescimento anual de 24%. Um levantamento das populações declaradas indígenas ao longo da Bacia do Rio São Francisco no Semiárido dos estados da Bahia e Pernambuco mostra uma expressiva urbanização dessa população, com 37,5% do total de declarados indígenas vivendo em áreas urbanas pelo censo de 2010 Com a urbanização, os indígenas passam a ser expostos a fatores de risco similares aos das comunidades urbanizadas. No entanto, apesar de expostos a fatores similares, os indígenas possuem dificuldades adicionais para cuidados em saúde

relacionadas às dificuldades geográficas de acesso ou ao processo de transculturação.

HIPÓTESE

O grupo indígena menos urbanizado possui o perfil cardiovascular mais favorável; da população urbana do município de Juazeiro possui perfil intermediário; e a etnia indígena mais urbanizada apresenta o pior perfil cardiovascular nos três grupos estudados.

METODOLOGIA

O estudo será desenvolvido no Vale do São Francisco, ao longo da área da bacia hidrográfica do Rio São

Francisco. Os grupos indígenas serão selecionados em aldeias da região, polos-base dos Distritos

Sanitários Especiais Indígenas de Pernambuco. 4.2. Desenho do estudo: Estudo observacional transversal. 4.4. Descrição das variáveis a serem coletadas. Os dados serão coletados nas Aldeias indígenas após aprovação dos órgãos competentes e serão analisados na Universidade Federal do Vale do São Francisco. Serão coletados dados clínicos, exames laboratoriais e eletrocardiograma de cada participante. As variáveis coletadas serão: (1) Avaliação clínica, incluindo: Altura; peso; Circunferência da Cintura; circunferência do quadril; história médica com anamnese completa; exame físico com Inspeção, palpação e ausculta; Pressão arterial (em 3 medidas) e Frequência Cardíaca (em 30 segundos) de repouso; Índice tornozelo-braço. (2) Laboratorial: hemograma; Perfil Lipídico; glicemia de jejum; Teste Oral de Tolerância à Glicose (se glicemia de jejum alterada); creatinina sérica; Exames laboratoriais de atividade inflamatória sistêmica (IL6, proteína C reativa); congelamento de material para análise genética posterior. A partir dos dados clínicos e laboratoriais coletados, haverá categorização de hipertensos, obesos e diabéticos de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde.18 (3) Eletrocardiograma

de 12 derivações. As alterações eletrocardiográficas serão definidas pelas Diretrizes Brasileiras de Análise Eletrocardiográfica.19 (4) Ecocardiograma para avaliação das dimensões e função das câmaras.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Três grupos populacionais serão incluídos no estudo: Um grupo indígena com baixo processo de urbanização; um grupo indígena já afetado pelo processo de urbanização; e um grupo de moradores de área urbana na região. O grau de urbanização das comunidades indígenas foi avaliado de acordo com critérios antropológicos, epidemiológicos e geográficos.4, 9. Serão recrutadas pessoas que desejem participar do estudo com idade

igual ou superior a 30 anos e inferior ou igual a 70 anos, de ambos os sexos (objetivando uma proporção de 1 homem : 1 mulher).

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Serão excluídos participantes com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, passado de evento coronariano agudo que requereu internação, insuficiência renal em diálise, passado cirúrgico para procedimento cardíaco ou arterial periférico, doença cerebrovascular que tenha requerido internação e participantes que manifestem restrição quanto à coleta e armazenamento de sangue para análise laboratorial.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Identificar o perfil de risco cardiovascular da população indígena na bacia hidrográfica do Rio São Francisco nos estados de Pernambuco e Bahia, buscando determinar os efeitos da urbanização sobre esse grupo populacional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A participação nesta pesquisa não infringirá as normas legais e Éticas. As informações serão coletadas por meio de aplicação de questionário mediante autorização escrita dos voluntários. Será realizado exame de ecocardiograma, o qual virtualmente não oferece riscos diretos à saúde do paciente ou requer necessidade de qualquer medida invasiva. Serão coletadas amostras de sangue para análise laboratorial e estocagem para futuras análises. Há riscos inerentes aos

procedimentos de pesquisa, como identificação de doenças não clinicamente manifestas que podem levar a exames subsequentes bem como risco de exposição dos pacientes através de erros de protocolo e sigilo. Todas as medidas de boas práticas serão seguidas a fim de minimizar ao máximo

qualquer exposição de risco aos participantes. Serão dadas todas as garantias éticas aos participantes. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecerão aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Serão tomados todos os cuidados para que nenhum dos procedimentos usados ofereça riscos à dignidade dos participantes. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais e estarão restritas ao acesso em território brasileiro. Somente os pesquisadores terão conhecimento da identidade dos participantes, comprometendo-se a mantê-la em sigilo ao tornar públicos os resultados da pesquisa, seja em artigos ou eventos científicos, com a garantia da confidencialidade e do sigilo das informações.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefício direto aos participantes da pesquisa. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados obtidos a fim de propiciar que o conhecimento gerado traga benefícios à população em geral em particular nas populações indígenas, respeitando-se o sigilo das informações coletadas. O participante não haverá qualquer tipo de despesa pessoal para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por

sua participação. Os riscos e benefícios são explicitados de forma clara e acessível no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Na terceira linha do primeiro paragrafo da página 4 de 4 do TCLE, lê-se: “Confiro que RECEBI CÓPIA deste termo de consentimento” (destaque nosso). Recomenda-se substituir a palavra cópia por via.

No final da página 4 de 4 do TCLE, lê-se: “Os Comitês de Ética são COLEGIADOS INTERDISCIPLINARES

E INDEPENDENTES, DE RELEVÂNCIA pública” (destaque nosso). Os termos em

destaque poderão ou não ser entendidos pelo participante leigo. Recomenda-se substituir estes termos por palavras de maior facilidade de entendimento para os participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao Parecer Consubstanciado da CONEP nº 1.403.566:

1. Solicita-se incluir no protocolo os instrumentos de coleta de dados/informações, que deverão sersubmetidos à apreciação ética conforme Resolução CNS 466/2012 item III.2.e.

RESPOSTA: O instrumento de coleta foi agora adequadamente anexado – anexo 2; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto à formação de Biorrepositório, não fica claro se o material biológico a ser coletado e armazenadoservirá apenas para o projeto em tela ou também para pesquisas futuras. Solicita-se esclarecimento e, eventualmente, adequação, escrevendo de forma clara e afirmativa a finalidade desse material. Caso haja intenção de usar o material biológico para pesquisas futuras, o protocolo e o TCLE deverão atender as exigências referentes ao Biorrepositório atrelado a um projeto específico, visando à utilização do material biológico em pesquisas futuras, conforme Resolução CNS n° 441 de 2011: a) Explicitar o prazo de armazenamento, que não pode ultrapassar 10 anos; b) Apresentar modelo de TCLE para coleta e armazenamento do material biológico específico para a pesquisa em tela (ou inserir as informações no TCLE apresentado), explicitando a intenção de uso futuro do material biológico e garantia de que será apresentado um novo TCLE específico para cada pesquisa futura; c) Apresentar termo de compromisso de não patenteamento e não uso comercial do material biológico, podendo constar no próprio projeto de pesquisa; d) Justificativa para o uso do material biológico em estudos futuros.

RESPOSTA: Tornamos mais claro que o objetivo do armazenamento das amostras presta-se exclusivamente às análises laboratoriais referentes aos objetivos deste Projeto, não havendo qualquer outra análise pré-especificada em vista. Tais modificações foram mais detalhadas na página 14 do Projeto de Pesquisa, mas também clarificadas ao longo do texto onde é feito menção às amostras biológicas; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Além das informações solicitadas na pendência 2, no caso de formação de Biorrepositório,

Conforme Portaria MS n° 2201/11 Art. 8°, São direitos do participante da pesquisa e que devem, obrigatoriamente, constar no TCLE: a) O acesso gratuito às informações associadas ao seu material biológico humano armazenado; b) O acesso às informações sobre as finalidades do armazenamento, incluindo seu responsável, os riscos e benefícios potenciais, as garantias de qualidade da conservação e integridade de seu material biológico; c) As medidas para garantir a privacidade e a confidencialidade; d) Os exames que serão realizados, sua finalidade e quais análises serão feitas com o material biológico armazenado. Portanto, caso seja realizada a formação de um Biorrepositório, solicita-se adequação. RESPOSTA: Os senhores encontrarão um TCLE totalmente revisados no qual este e outros comentários encontram-se contemplados. Especificamente sobre os pontos levantados neste item, remeto-os às páginas 2 e 3 do novo TCLE;

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao arquivo "APÊNDICE 1 ¿ MODELODE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.doc":

4.1. Solicita-se informar no TCLE qual assistência/orientação será dada aos participantes no qual seidentifique algum problema de saúde. (Resolução CNS n° 466 de 2012, item IV.3.c).

RESPOSTA: Um tópico 8 no sobre qual o tipo de assistência deverá ser dada ou qual encaminhamento para os pacientes que ao fim da pesquisa apresentarem algum problema de saúde foi criado no novo TCLE, podendo ser encontrado na página 3; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. Além das formas de contato, solicita-se que seja incluso uma breve descrição do que é o Comitê deÉtica em Pesquisa e qual sua função no estudo. (Resolução CNS n° 466 de 2012, IV.5).

RESPOSTA: Acrescentamos maiores explicações na página 4 do novo TCLE: “Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos” ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.3. De forma a garantir sua integridade, o documento deve apresentar a numeração das páginas. Solicitase que esta seja inserida de forma a indicar, também, o número total de páginas, por

exemplo: 1 de 2; 2 de 2.solicita-se adequação.
RESPOSTA: Alterado no TCLE – 1 de 4...; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.4. Quanto ao uso de termos técnicos, que podem dificultar o entendimento do participante em destaque: “4. Riscos e desconforto: a participação nesta pesquisa NÃO INFRINGE AS NORMAS LEGAIS E ÉTICAS. As informações serão coletadas por meio de aplicação de questionário mediante autorização escrita dos voluntários. Será realizado exame de ultrassom do coração (ecocardiograma), o qual não oferece riscos ao paciente ou necessidade de qualquer MEDIDA INVASIVA (exemplo de procedimentos que não serão necessários: cirurgias, CATETERISMOS OU BIÓPSIAS). Serão coletadas amostras de sangue para análise laboratorial e estocagem para futuras análises que podem incluir AVALIAÇÃO GENÉTICA. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.” É preciso considerar o nível de compreensão dos participantes da pesquisa, evitando termos técnicos ou, ao fazendo uso dos mesmos devem incorporar explicações simples para possam ser bem entendidos. Solicita-se

reescrever o TCLE, fazendo uso de uma linguagem apropriada à compreensão dos participantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O item 4 foi totalmente reestruturado para contemplar as modificações apontadas. As alteração e comentário no documento nas páginas 2 e 3; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.5. No TCLE, lê-se: “Serão coletadas amostras de sangue para análise laboratorial e ESTOCAGEM PARAFUTURAS ANÁLISES que PODEM INCLUIR AVALIAÇÃO GENÉTICA.” (Destaques nossos): Caso o protocolo de pesquisa já preveja alguma análise genética, o estudo deve se adequar ao item V.1 da Resolução CNS n° 340 de 2004, apresentando:

a) A explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicando genes/segmentos do DNA oudo RNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do sujeito de pesquisa;

b) Plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico, com a indicação dos responsáveis, semcustos aos sujeitos de pesquisa; c) Tipo e grau de acesso aos resultados por parte do sujeito, com opção de tomar ou não conhecimento dessas informações; d) Informação quanto a medidas de proteção de dados individuais, resultados de exames e testes, bem como do

prontuário, que somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos e que não será permitido o acesso a terceiros; e) Informação quanto a medidas de proteção contra qualquer tipo de discriminação ou estigmatização, individual ou coletiva. Caso as avaliações genéticas sejam somente em projetos futuros e ainda não podem ser relatados no TCLE, deve constar que será solicitado um novo consentimento para estas análises.

RESPOSTA: Este ponto foi esclarecido no TCLE, páginas 2 e 3, bem como no corpo do Projeto conforme termos do item 2 desta carta-resposta; ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.6. No TCLE, lê-se: “Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em

Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. NENHUM DOS PROCEDIMENTOS USADOS OFERECE

RISCOS À SUA DIGNIDADE.(Destaque nosso)". Conforme item II.22 da Resolução CNS n 466/2012de, risco da pesquisa é a "possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente.". No item V da mesma resolução, lê-se: "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variadas.". Solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição de possíveis riscos decorrentes da participação da pesquisa para os participantes.
4.7- O trecho retirado do texto, conforme orientado.

RESPOSTA: Realizamos as adequações apontadas no item 4 "Riscos e desconforto", páginas 2 e 3 do TCLE;

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.7. Quanto à comprovação de nexo causal do dano, a Resolução CNS n° 466 de 2012, item IV.7 define que"os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa". Cabe enfatizar que a questão da indenização não é prerrogativa da Resolução CNS n° 466 de 2012, estando originalmente prevista no Código Civil (Lei 10.406 de 2002), sobretudo nos artigos 927 a 954, dos Capítulos

I (Da Obrigação de Indenizar) e II (Da I (Da Obrigação de Indenizar), Título IX (Da Responsabilidade Civil)). No TCLE, lê-se: "7. Pagamento: o Sr. (Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Outrora, caso haja algum tipo de despesa, devido e decorrente da sua participação neste estudo, o Sr. (Sra.) será ressarcido (a). Caso o Sr. (Sra.) venha a sofrer algum

dano COMPROVADAMENTE DECORRENTE DESTA PESQUISA, terá direito a indenização.". Solicita-se retirar do texto o trecho em destaque.

RESPOSTA: O trecho retirado do texto, conforme orientado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na

Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_559712.pdf	07/03/2016 13:16:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.docx	07/03/2016 13:15:24	Anderson da Costa Armstrong	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_Resposta_CONEP.docx	07/03/2016 13:14:47	Anderson da Costa Armstrong	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta.docx	07/03/2016 13:14:27	Anderson da Costa Armstrong	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	07/03/2016 13:13:16	Anderson da Costa Armstrong	Aceito
Outros	Carta_compromisso.pdf	27/11/2015 11:45:42	Alvaro Rego Millen Neto	Aceito
Outros	CartadeAnueenciaFIOCRUZ.pdf	21/10/2015 12:00:52	Isaias Neto	Aceito
Outros	cartaanuenciaBahiana.pdf	21/10/2015 12:00:37	Isaias Neto	Aceito
Outros	anuenciaHU.pdf	21/10/2015 12:00:21	Isaias Neto	Aceito

Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta.pdf	24/09/2015 13:41:30	Anderson da Costa Armstrong	Aceito
Outros	Carta de Anuência assinada 1.pdf	27/07/2015 12:42:41		Aceito

Folha de Rosto	Folha de rosto assinada.pdf	27/07/2015 12:15:44		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 13 de Abril de 2016

Assinado por:

Jorge Alves de Almeida Venancio

(Coordenador)

ANEXO F- Autorização FUNAI para atividades em terras indígenas

FUNAI/SEPRO

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA
FUNDAÇÃO NACIONAL DO ÍNDIO
PRESIDÊNCIA
Setor Bancário Sul, quadra 02, lote 14 – Edifício Claro Mercoles, 13º andar
CEP: 70070-120 Brasília/DF
Telefone: (61) 3247.6013/6014 – E-mail: gcx@funai.gov.br

Ofício nº 218 /2016/GAB/PRES/FUNAI-MJ

Brasília, 22 de julho de 2016.

À Sua Senhoria o Senhor
ANDERSON DA COSTA ARMSTRONG
Rua Raimundo Lucenda, 170
Vila Eduardo
56302-470 – Petrolina/PE

Assunto: **Ingresso em terra indígena/Proc. Nº 08620.028965/2015-66**

Senhor Anderson Armstrong,

1. Envio a Autorização de Ingresso em Terra Indígena nº 44/AAEP/PRES/2016, para ingresso na Terra Indígena Fulni-ô, povo Fulni-ô, com o objetivo de realizar projeto de pesquisa intitulado "Associação entre o Processo de Urbanização, o Risco Cardiovascular e Doença Cardiovascular Subclínica em Populações Indígenas da Bacia Hidrográfica do Rio São Francisco: Efeitos das Barragens e Transposição do São Francisco".

2. Eventuais esclarecimentos poderão ser feitos pelo telefone (61) 3247-6039 e *e-mail* aaep@funai.gov.br.

Atenciosamente,

CRISTINE MENEZES
Chefe de Gabinete – Substituta
Portaria nº 342 de 05/05/2015