



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E
BIOTECNOLOGIA

MARCELO DE LIMA AROUCA

AVALIAÇÃO DA CO-CIRCULAÇÃO ENTRE MALÁRIA E
ARBOVIROSES EM UMA ÁREA ENDÊMICA DA
AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA

Dissertação de Mestrado submetida à Universidade Federal Fluminense
visando a obtenção do grau de Mestre em Ciências e Biotecnologia

Orientador: Ricardo Luiz Dantas Machado

uff
Niterói
2024

MARCELO DE LIMA AROUCA

**AVALIAÇÃO DA CO-CIRCULAÇÃO ENTRE MALÁRIA
E ARBOVIROSES EM UMA ÁREA ENDÊMICA DA
AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA**

**Trabalho desenvolvido no Laboratório Centro de Investigação de Microrganismos
– CIM, do Departamento de Microbiologia e Parasitologia, do Instituto de
Biomédico, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia,
Universidade Federal Fluminense.**

**Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Federal Fluminense
como requisito parcial visando à
obtenção do grau de Mestre em
Ciências e Biotecnologia**

Orientador: Ricardo Luiz Dantas Machado

Ficha catalográfica automática - SDC/BCV
Gerada com informações fornecidas pelo autor

A771a Arouca, Marcelo de Lima
Avaliação da Co-circulação entre Malária e Arboviroses
em uma Área Endêmica da Amazônia Ocidental Brasileira /
Marcelo de Lima Arouca. - 2023.
138 f.: il.

Orientador: Ricardo Luiz Dantas Machado.
Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,
Instituto de Biologia, Niterói, 2023.

1. Co-circulação malária - arboviroses. 2. Plasmodium -
Dengue. 3. Plasmodium - Chikungunya. 4. Plasmodium - Zika
virus. 5. Produção intelectual. I. Machado, Ricardo Luiz
Dantas, orientador. II. Universidade Federal Fluminense.
Instituto de Biologia. III. Título.

CDD - XXX

MARCELO DE LIMA AROUCA

**AVALIAÇÃO DA CO-CIRCULAÇÃO ENTRE MALÁRIA
E ARBOVIROSES EM UMA ÁREA ENDÊMICA DA
AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA**

**Dissertação de Mestrado
submetida à Universidade
Federal Fluminense como
requisito parcial visando à
obtenção do grau de Mestre
em Ciências e Biotecnologia**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado – Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense. (PRESIDENTE)

Profa. Dra. Evelize Folly das Chagas – Departamento de Biologia Celular e Molecular do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense. (1º MEMBRO)

Prof. Dr. Mauricio Afonso Vericimo – Departamento de Imunobiologia do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense. (2º MEMBRO)

Prof. Dr. Andre Luis Almeida Souza – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Iguazu - UNIG. (3º MEMBRO/EXTERNO)

Profa. Dra. Alynne da Silva Barbosa – Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal Fluminense. (SUPLENTE)

Dedico esta dissertação de mestrado à memória de meu falecido genitor, Haroldo Struthos Arouca, um homem cuja vida e legado continuam conosco para sempre.

À minha família, em especial minha primogênita, Ana Clara Goes Vasaconcelos Arouca, que me auxiliou com seu dom artístico, e assina autoria de algumas ilustrações utilizadas por mim neste estudo, minha esposa que tem cuidado da família sozinha, aceitando minha ausência do convívio familiar, minha mãe, Maria Aparecida de Lima Arouca uma incentivadora de todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Ricardo Luiz Dantas Machado por me apoiar nesta empreitada.

Aos meus pares, meus colegas de curso, que me acompanharam em uma ou mais disciplinas, que mesmo em tempos de ausências de contatos físicos pudemos interagir e nos apoiar, quando necessário.

À Professora Andrea Regina Baptista do Centro de Investigação de Microrganismos, Universidade Federal Fluminense e os pós-graduandos, graduandos, estagiários e sem esquecer da servidora Simone Cristina Brito, minha nova família.

Aos Pós-graduandos, Estela dos Santos Medeiros do Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal do Sergipe e Marcelo Cerilo Santos-Filho do Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal Fluminense. Meus agradecimentos pelo auxílio na elaboração do manuscrito de revisão sistemática; amigos para uma vida toda.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense pelos ensinamentos, que se permitiram me apontar os caminhos da pesquisa.

Ao CNPq pelo financiamento das análises laboratoriais e ao Professor Norman Raticlif pela revisão da Língua Inglesa no artigo submetido.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense que permitiu o desenvolvimento do mestrado.

Aos ilustres colaboradores anônimos, que no momento adequado me apoiaram, sem nada pedir em troca.

E finalmente agradeço a Deus, muito porque a sabedoria popular cristã nos lembra “(...) e não cai uma folha sem que Ele disso tenha ciência”.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, Siglas e Símbolos	IX
Lista de Ilustrações e Figuras	XI
Lista de Tabelas	XII
Resumo	XIII
Abstract	XIV
1. Introdução	1
1.1 Fundamentação Teórica	3
1.1.1 Doenças Transmitidas por Vetores	3
1.1.2 Malária	3
1.1.3 Arboviroses	8
1.1.4 Vírus da Dengue	9
1.1.5 Vírus do Chikungunya	10
1.1.6 Vírus da Zika	12
1.2 Metodos de Diagnóstico laboratorial de Malária e Arboviroses	13
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3. Material e Métodos	15
3.1 Tipo de Estudo	15
3.2 População de Área de Estudo	15
3.3 Consideração Éticas	16
3.4 Estrutura da Saúde Pública em Rondônia	16
3.4.1 Organização da Saúde Pública no Estado de Rondônia	16
3.4.2 Policlínica Oswaldo Cruz (POC)	17
3.5 Ocorrência de Malária e Arboviroses em Rondônia	18
3.5.1 Registro Oficial da Ocorrência da Malária e Arboviroses no Estado de Rondônia	18
3.6 Revisão Sistemática	45
3.6.1 Estratégia de Pesquisa	45
3.6.2 Critérios de Seleção e Elegibilidade	45

3.6.3 Extração de Dados	46
3.6.4 Mapeamento de Frequência e Distribuição Global	46
3.6.5 Análise de Dados	47
3.6.6 Diagnóstico Sorológico Vírus Zika, Virus Dengue, e Vírus Chikungunya	47
3.6.7 Análise Estatística	48
4. Resultados	48
4.1 Positividade de Anticorpos Contra o Vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em Amostras de Indivíduos Residentes no Município de Porto Velho, Estado de Rondônia	49
4.2 Frequência da Coinfecção do Vírus Dengue, Zika e Chikungunya em Amostras de Positivas para <i>Plasmodium vivax</i>	49
5. Discussão	50
6. Conclusões	55
7. Referências Bibliográficas	56
8. Apêndices e Anexos	64
8.1 ANEXO – I COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “Worldwide distribution, symptoms and diagnosis of the coinfections between malaria and arboviral diseases: a systematic review” (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical)	65
8.2 ANEXO – II Parecer Consubstânciado do CEP nº 5.326.111	115

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABD - ‘*arthropod-borne diseases*’ doenças transmitidas por artropode);

AUFI - ‘*acute undifferentiated febrile illness*’ doença febril indiferenciada aguda;

AFI – doença febril aguda;

AGEVISA/RO - Agência Estadual de Saúde de Rondônia;

CDC – „Centers For Disease Control And Prevention” (Centros de Controle e Prevenção de Doenças);

CDI - Centro de Diagnóstico por Imagem;

CEMETRON - Centro de Medicina Tropical de Rondônia;

CHIKV - vírus da Chikungunya;

DENV - vírus da Dengue;

ECDC - ‘*European Center for Disease Prevention and Control*’ Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças;

DBA - ‘Diseases Transmitted by Arthropods’ Doenças Transmitidas por Artrópodes;

DNA - ácido dextrorribonucleico;

DTNs - Doenças Tropicais Negligenciadas;

ELISA - „Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática);

FIN - fichas individuais de notificação;

GERREG - Central de Regulação do Estado;

G6DP - desidrogenase glicose-6-fosfato;

HBAP – Hospital de Base Ari Pinheiro;

HEURO - Hospital Estadual de Urgência e Emergência;

HICD - Hospital Infantil Cosme e Damião;

HPSJPII - Hospital Estadual e Pronto Socorro João Paulo II;

HRB - Hospital Estadual Regional de Buritis;

HRC -Hospital Estadual Regional de Cacoal; **HRE** - Hospital Regional de Extrema;

HRSFG - Hospital Estadual Regional de São Francisco do Guaporé;

HRR - Hospital de Retaguarda de Rondônia;

IAMAT - International Association for Medical Assistance to Travellers (Associação Internacional de Assistência Médica a Viajantes);

IgG - Imunoglobulina G; **IgM** - Imunoglobulina M; **IVIS** - plataforma integrada de vigilância em saúde;

JB - „Joanna Briggs Institute's” (Instituto Joanna Briggs);

MEDLINE - ‘*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*’ Análise de Literatura

Médica e Sistema de Recuperação Online;

ML - Malária;

mL - mililitro; MS - Ministério da Saúde;

NAAT - 'Nucleic Acid Amplification Test' teste de amplificação de ácidos nucleicos;

NEP - núcleo de educação permanente;

NIR - Núcleo Interno de Regulação;

NS1 - Antígeno NS1;

OMS - Organização Mundial da Saúde;

OPAS - Organização Panamericana de Saúde;

PAHO - '*Pan American Health Organization*' Organização Panamericana de Saúde;

PCR - '*Polymerase Chain Reaction*' Reação em Cadeia da Polimerase;

POC - Policlínica Oswaldo Cruz;

PRISMA - '*Preferred Reporting Items for Meta-Analyses*' itens de relatos listados para meta-análises;

PRNT - teste de neutralização de redução de placas;

PubMed - Serviço de acesso livre a publicações da MEDLINE da '*National Library of Medicine*' Biblioteca Nacional de Medicina, para artigos em língua inglesa;

RDT - '*rapid diagnostic test*' teste de diagnóstico rápido;

RT-PCR - '*Reverse Transcriptase in Polymerase Chain Reaction*' reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa;

SE - semana epidemiológica;

SciELO - '*Scientific Electronic Library Online*' Biblioteca Eletrônica Científica Online;

SIVEP/Malária - sistema de informação de vigilância epidemiológica - malária;

SINAN - sistema de informação de agravos de notificação; SUS - sistema único de saúde;

TCLE - Termo de Consentimento e livre esclarecimento;

TNF - '*Tumor Necrosis Factor*' (Fator de Necrose Tumoral);

UBS - Unidades Básica de Saúde;

WHO - '*World Health Organization*' Organização Mundial da Saúde;

YFV - vírus da Febre Amarela;

ZIKV - vírus Zika.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E FIGURAS

Figura 1 - Visão Geral da Malária.....	5
Figura 2 - Ciclo de Vida do Plasmódio	6
Figura 3 - Distribuição Geográfica dos Casos de Dengue Notificados em Todo o Mundo.....	10
Figura 4 - Distribuição Geográfica dos Casos de Chikungunya Notificados em Todo o Mundo	12
Figura 5 - Países com Registro de Transmissão do Vírus da Zika	13
Figura 6 - Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2007 e 2008	20
Figura 7 - Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2009 e 2010	22
Figura 8 - Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2011 e 2012	24
Figura 9 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária e Dengue em 2013 e dos Casos de Malária e Chikungunya em 2014.....	26
Figura 10 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2015.....	28
Figura 11 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2016.....	30
Figura 12 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2017	32
Figura 13 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2018.....	34
Figura 14 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2019.....	36
Figura 15 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2020	38
Figura 16 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2021	40
Figura 17 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2022	42
Figura 18 - Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2023	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2007 e 2008	19
Tabela 2 - Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2009 e 2010	21
Tabela 3 - Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2011 e 2012	23
Tabela 4 - Distribuição por Município de Rondônia dos Números de Casos de Malária e Dengue em 2013 e Malária e Chikungunya em 2014	25
Tabela 5 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2015.	27
Tabela 6 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2016	29
Tabela 7 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2017.	31
Tabela 8 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2018	33
Tabela 9 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2019	35
Tabela 10 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2020	37
Tabela 11 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2021	39
Tabela 12 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2022	41
Tabela 13 - Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2023	43
Tabela 14 - Resultado da Positividade de Anticorpos IgM e IgG, para os Vírus da Dengue, Chikungunya e Zika nas 300 Amostras Sorológicas Analisadas.....	49
Tabela 15 - Frequência Encontrada da Co-circulação entre Malária por <i>P. vivax</i> e Arboviroses.....	50

RESUMO

Introdução: O estudo das síndromes febris agudas é necessário, dada a movimentação populacional de áreas endêmicas para não endêmicas de doenças infecto-parasitárias. A presença de vetores hematofágicos no ciclo de vida de diferentes agentes etiológicos parasitológicos e virais, associada a oferta das condições ambientais nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, concentraram todos os requisitos para abrigar as regiões endêmicas tanto da malária como das arboviroses. A similaridade de sinais e sintomas expressos, pelas doenças acima mencionadas, é imperativo que seja elucidada, quantificada e mensurada a distribuição dos indivíduos portadores de coinfeção entre malária e arboviroses. **Objetivo:** Avaliamos aqui a co-circulação da malária e arboviroses em uma área endêmica da Amazônia ocidental brasileira. **Metodologia:** Para descrever o cenário mundial da coinfeção malária e arboviroses foi realizada uma revisão sistemática seguindo o protocolo PRISMA. O risco de viés foi avaliado e triado usando o protocolo do Joanna Brigg's Institute. Mapas compilando os dados dos artigos foram criados e diagramados usando IbisPaint X. Ademais, foi realizada soroprevalência utilizando testes rápidos ECO F IgG/IgM para o vírus da dengue e chikungunya, ECO F IgM para o vírus zika e o teste do antígeno NS1 para dengue, utilizando o teste ECO F NS1 em amostras sanguíneas de pacientes maláricos pelo *Plasmodium vivax* e não maláricos coletadas em Porto Velho, Rondônia. **Resultados:** Na Revisão Sistemática 85.485 estudos foram identificados, destes, apenas 56 foram incluídos, dos quais 57,14% na Ásia, 25,00% na África, 14,30% na América do Sul e 3,56% na Europa. Os artigos relataram que 746 indivíduos foram infectados por Plasmódio e Arbovírus, a semelhança de sintomas foi constatada nos pacientes. 58.253 exames foram feitos, destes, 38.176 foram positivo (malária ou alguns arbovírus). Os dados dos resultados sorológicos demonstram maior positividade para IgG e maior frequência de anticorpos contra os vírus Dengue e Chikungunya, seguido de Dengue e Malária. A maioria dos casos de co-circulação foi observada em indivíduos do sexo masculino, exceto para os casos entre vírus Chikungunya e *Plasmodium vivax*, e a tripla infecção para os vírus da Dengue, e Chikungunya e *P. vivax*. Observa-se maior positividade de IgG contra o vírus Dengue e Chikungunya nos indivíduos não-maláricos. Para IgM apenas um indivíduo não malárico foi detectado. O antígeno NS1 para o vírus dengue foi detectado em não maláricos. Quanto a faixa etária, observa-se maior positividade nos indivíduos 15 à 40 anos. Por tudo exposto, deve haver melhorias nas políticas públicas de saúde e sociais para melhor identificar e prevenir casos de coinfeções, principalmente em áreas endêmicas de malária e arboviroses.

Palavras chave: Co-circulação malária-arboviroses; *Plasmodium*-Dengue, *Plasmodium*- Chikungunya, *Plasmodium*-Zika vírus, *Plasmodium*-Febre Amarela.

ABSTRACT

Introduction: The study of acute febrile syndromes is necessary, given the population movement from endemic to non-endemic areas for infectious and parasitic diseases. The presence of hematophagous vectors in the life cycle of different parasitological and viral etiological agents, associated with the environmental conditions offered in the tropical and subtropical regions of the planet, concentrated all the requirements to house endemic regions for both malaria and arboviruses. The similarity of signs and symptoms expressed by the aforementioned diseases makes it imperative that the distribution of individuals with co-infection between malaria and arboviruses be elucidated, quantified, and measured. **Objective:** We evaluated here the co-circulation of malaria and arboviruses in an endemic area of western Brazilian Amazon. **Methodology:** To describe the global scenario of malaria and arbovirus co-infection, a systematic review was conducted following the PRISMA protocol. The risk of bias was assessed and screened using the Joanna Briggs Institute protocol. Maps compiling data from articles were created and diagrammed using IbisPaint X. In addition, seroepidemiology was performed using ECO F IgG/IgM rapid tests for dengue and chikungunya viruses, ECO F IgM for Zika virus, and NS1 antigen test for dengue, using ECO F NS1 test on blood samples from patients with malaria by *Plasmodium vivax* and non-malarial patients collected in Porto Velho, Rondônia. **Results:** In the Systematic Review, 85,485 studies were identified, of which only 56 were included, 57.14% in Asia, 25.00% in Africa, 14.30% in South America, and 3.56% in Europe. The articles reported that 746 individuals were infected with *Plasmodium* and Arbovirus; symptom similarity was found among patients. Of the 58,253 tests performed, 38,176 were positive (malaria or some arboviruses). The results of serological tests showed higher positivity for IgG and greater frequency of antibodies against Dengue and Chikungunya viruses, followed by Dengue and Malaria. Most cases of co-circulation were observed in male individuals, except for cases between Chikungunya virus and *Plasmodium vivax*, and triple infection for Dengue, Chikungunya, and *P. vivax* viruses. Greater positivity of IgG against Dengue and Chikungunya viruses was observed in non-malarial individuals. For IgM, only one non-malarial individual was detected. The NS1 antigen for the dengue virus was detected in non-malarial individuals. Regarding age range, higher positivity was observed in individuals aged 15 to 40 years. In light of these findings, there should be improvements in public health and social policies to better identify and prevent cases of co-infections, especially in malaria and arbovirus endemic areas.

Keywords: Malaria-arbovirus co-circulation; *Plasmodium*-Dengue, *Plasmodium*-Chikungunya virus, *Plasmodium*-Zika virus, *Plasmodium*-Yellow Fever virus.

1. INTRODUÇÃO

Há varios motivos que levam uma doença a ser relevante do ponto de vista da saúde pública, mas basicamente o próprio risco que ela representa ao convívio social, desta forma o conhecimento de seu agente causal, e conseqüentemente de sua etiologia, associada pretensa definição de seu ciclo mórbido e respectiva definição de estratégias de intervenção em sua transmissão, implementação de técnicas clínico-laboratoriais para detecção dos doentes, de preferência de forma precoce, minimize as conseqüências fisiopatológicas da eventual exposição, ou ainda, pela conformação dos tratamentos e/ou estratégias de preventivas em combate a epidemias (VERAS, 1998).

Afinal, as atividades comerciais realizadas nas regiões de fronteira, permitem o trânsito de pessoas e objetos, que por sua vez podem proporcionar a dispersão de agentes causadores de doenças, esta situação vem se intensificando de forma rápida, principalmente pela disponibilidade do transporte aéreo, o que justifica o constante monitoramento sanitário, sejam dos produtos comercializados, animais, alimentos ou pessoas que ingressam em determinado país. Estimativas demonstram, que 1 a cada 10 viajantes apresentaria doença febril durante a viagem ou no retorno, identificada como a principal queixa e motivo de atendimento médico- hospitalar destes viajantes (TELLEZ, 2010).

Dados como estes reforçam a relevância no monitoramento e pesquisa das doenças de provável insidência, e considerável risco de dano à saúde, como é o caso das síndromes febris agudas, até mesmo pelo fato, de ainda restarem algumas lacunas no estudo individual de cada agente causal, seja na descrição clínica, no diagnóstico laboratorial, ou mesmo na implementação de tratamento eficaz (ALTHAUS, 2020). As causas mais comuns de doença febril indiferenciada aguda (AUFI, ou doença febril aguda - AFI) em estudo conduzido no Sul da Ásia, região que possui como principais síndromes febris endêmicas as seguintes doenças: “malária, dengue, febre entérica, leptospirose, rickettsiose, hantavírus e encefalite japonesa”, não é incomum serem genericamente conhecidas como doenças tropicais, por serem muito mais diagnosticadas nestas regiões geo- climáticas (WANGDI, 2019; e ALTHAUS, 2020).

A presença de mais de um agente causal na mesma região, pode levar a afecção concomitantemente de dois ou mais agentes etiológicos no mesmo indivíduo acometido. Muito embora, esta condição seja rara, tais coinfeções posam estar ocorrendo, seja pela abundancia do vetor ou do agente etiológico. É imperativo consideráar a contribuição da fragilidade social, econômica e sanitária dos moradores destas regiões possibilitam cada vez mais a ocorrência destes eventos de infecções concorrentes. Um fator primordial para efetivar tais registros, ocorre na medida em que as tecnologias de diagnóstico também evoluem, e são acessadas por esta população residente (WANGDI, 2019).

Neste contexto, das doenças tropicais representam um grupo considerável que assola uma parcela significativa da população destas regiões endêmicas do planeta, assim e a exemplo do que já se tem constatado para os visitantes destas regiões, a população fixa destas descritas „zonas endêmicas” também têm nas síndromes febris uma das principais queixas e razão de busca a atendimento médico. Tal situação é naturalmente esperada dada a real possibilidade de vulnerabilidade destes residentes, pelo simples fato estarem em locais agregam as condições adequadas como fatores sócio-ambientais, ecológicos, e até políticos, para a manutenção do ciclo biológico dos agentes causais destas síndromes, assim a se torna válida a associação entre a região amazônica e a ocorrência da malária, apesar do extenso convívio do homem com esta doença, e em detrimento do conhecimento já amalhado a respeito desta parasitose (WANGDI, 2019).

Confirmando o que CHAGAS já havia constatado em 1905, SATTENSPIEL, 2001 e BOOTH, 2018 relatam a influência antropocêntrica na incidência, ocorrência e distribuição de determinada doença infecciosa pelo mundo. Assim, pode-se concluir que similarmente ao que ocorreu com a malária, no que diz respeito a expansão e posterior restrição a determinadas regiões hoje consideradas endêmicas, outras doenças também transmitidas por ação de vetores passaram a coexistir nas mesmas regiões, principalmente pelas conveniências ecológicas necessárias a existência do vetor, como ocorreu para a febre-amarela, e posteriormente se repetiu na disseminação mundial de outras arboviroses como Dengue, Chickungunya e Zika.

1.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1.1 Doenças Transmitidas por Vetores

Independente do momento que a expansão de cada uma das arboviroses tenha ocorrido, a colonização de novas áreas tropicais e subtropicais do planeta ocorreu por ação antropomórfica, uma vez que tiveram origem em locais diferentes, e ocuparam os novos ambientes contemporaneamente aos movimentos migratórios humanos para estes locais, os quais reuniam as condições ambientais necessárias para o desenvolvimento dos respectivos vetores, e consequente viabilidade dos ciclos evolutivos virais ou parasitário (OPAS/OMS, 2022).

Atualmente, e conforme registrado pela OPAS/OMS as doenças transmitidas por artrópodes são responsáveis por 17% de todas as doenças infecciosas notificadas no mundo, além de causarem 700 mil eventos fatais nos indivíduos acometidos. Ainda referentes a dados atualizados em 2022 pela OMS, entre as 5 doenças de maior interesse transmitidas por vetor, a malária foi responsável por cerca de 247 milhões de casos, já o dengue por 3 milhões, o Chikungunya por 362 mil, o Zika 31 mil e Febre Amarela por 197 registros em todo o mundo. Cabe lembrar que os mais susceptíveis a estas doenças são aqueles indivíduos imunologicamente debilitados, como crianças e idosos, agravado pela vulnerabilidade nutricional, e condições socioambientais desfavoráveis verificadas nos países subdesenvolvidos (OPAS/OMS, 2022).

1.1.2 Malária

A malária tem sua origem atribuída à África, e como abordado anteriormente para a colonização de novas áreas por determinada doença, a dispersão da malária para diferentes regiões, ocorreu pelo traslado não intencional, seja dos portadores, bem como do próprio vetor desta doença para os diferentes locais do planeta, através das atividades mercantis de especiarias ou do escravagismo, enfim, é inequívoca a interferência das atividades humanas para que esta disseminação pudesse ocorrer (VASCONCELOS, 2015).

RETIEF e CILLIERS (2006), DAGEN (2020) relatam as mesmas

constatações apontadas por MOREIRA desde 1890, que apesar de já ser conhecida pelos chineses e egípcios, a malária seria o resultado da interação de seres vivos com o ar contaminado dos pântanos, pois eram tidos insalubres. Convicção esta que foi sustentada por muito tempo, assim, a malária foi inicialmente registrada no ocidente por Hipócrates em 400 aC., o qual descrevia uma febre intermitente, com origem atribuída ao ar e mau cheiro destas regiões pantanosas, este quadro mórbido foi designado de malária, uma expressão sintética da causa atribuída à doença à época, que significa literalmente „*ar ruim*”.

Posteriormente, esta convicção que a malária se originava do ar contaminado passou para as águas destas regiões pantanosas, que contaminaram o ar em segundo momento, entretanto mais tarde, as terras passaram a ostentar o título de legítimas fontes causais desta doença naquelas zonas úmidas. Esta certeza sofismática marcou profundamente algumas denominações secundárias da malária, como paludismo mais comumente usado na França, e febre „palustre”, todos podem ser verificados nos dicionários da língua portuguesa, e fazem referência a características como: „pantanosos, encharcados, ou brejoso”.

Há ainda uma derivação destes vernáculos, como impaludismo, todos estes termos são bastante comuns para designar a doença nos países colonizados pelos portugueses. Apesar destas designações ainda persistirem no vocabulário coloquial e médico dos países que adotam a língua portuguesa até hoje, os conceitos etiológicos da doença só puderam ser revistos após a consolidação da microbiologia como ciência, e a respectiva descoberta do verdadeiro agente etiológico, plasmódio. Motivo pelo qual, as primeiras tentativas de intervenção direta ou combate à doença não poderiam ser diferentes daquelas que foram efetivamente realizadas, que dependiam exclusivamente do saneamento, esgotamento e drenagem dessas referidas áreas pantanosas. (RETIEF & CILLIERS, 2006; FRANÇA, 2008; e DAGEN, 2020).

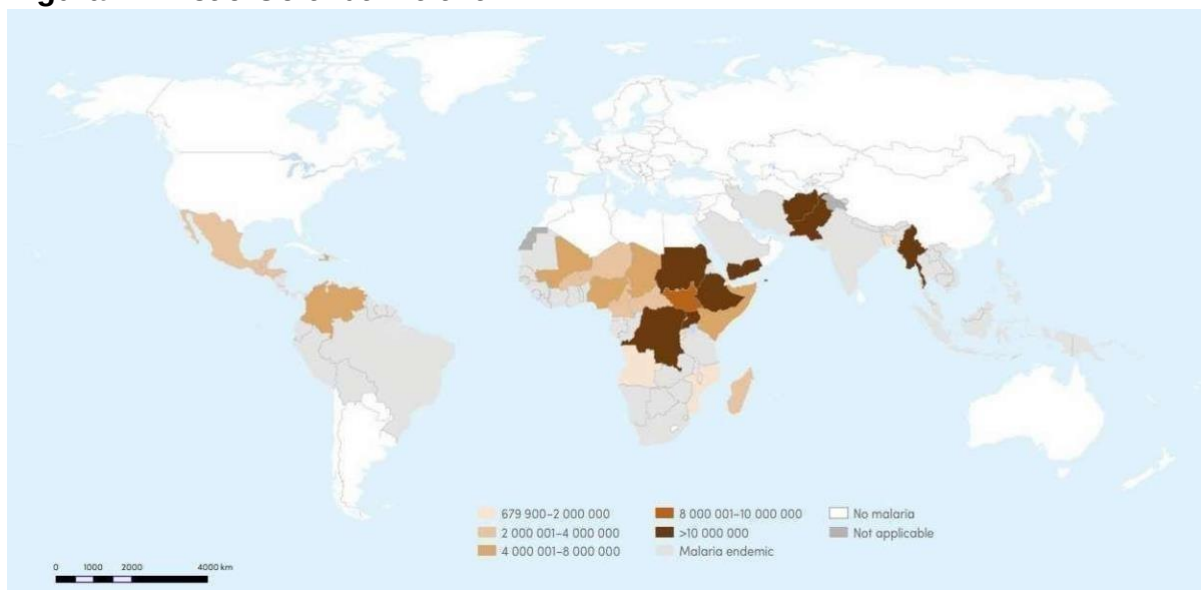
A malária é a doença parasitária que mais mata no mundo, tem como principal sintoma clínico a febre intermitente causada pela infestação por protozoários do gênero *Plasmodium*, que possui cerca de 156 espécies conhecidas, e infectam diferentes espécies de vertebrados. A transmissão indireta é assumida pelas

fêmeas mosquito Anopheles que passam a ter hábitos de hematofagia para suprir as necessidades de maturação dos ovos, a transmissão da malária prescinde que os vetores devam estar previamente contaminados pelo parasito. Segundo o Guia prático de tratamento da malária no Brasil, as espécies normalmente associadas à ocorrência de malária humana são: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*, apesar deste última não possuir registro de transmissão autóctone no Brasil, o que torna exógenos todos estes casos até o momento resgistrados (BRASIL, 2021; OMS, 2022).

Há espécies de plasmódio que infectam naturalmente primatas não humanos, como é o caso da *Plasmodium knowlesi*, ainda é considerada uma malária zoonótica por ainda não ter sido transmitido de humano para humano pelo mosquito (AMIR, 2018). No Brasil, casos de transmissão zoonótica foi observado com o *Plasmodium simum* na Mata Atlântica do Rio de Janeiro, entretanto há controvérsias, se seria possível determinar uma ação parasitária definitiva deste agente etiológico ao hospedeiro humano. (BRASIL, 2017).

Quanto à distribuição atual da malária no mundo, a Figura 1, elaborada pela Organização Mundial de Saúde, corrobora as informações dadas anteriormente, nas quais a totalidade dos casos desta doença se localizam nas regiões tropicais e subtropicais do globo, ou têm origem nestas áreas.

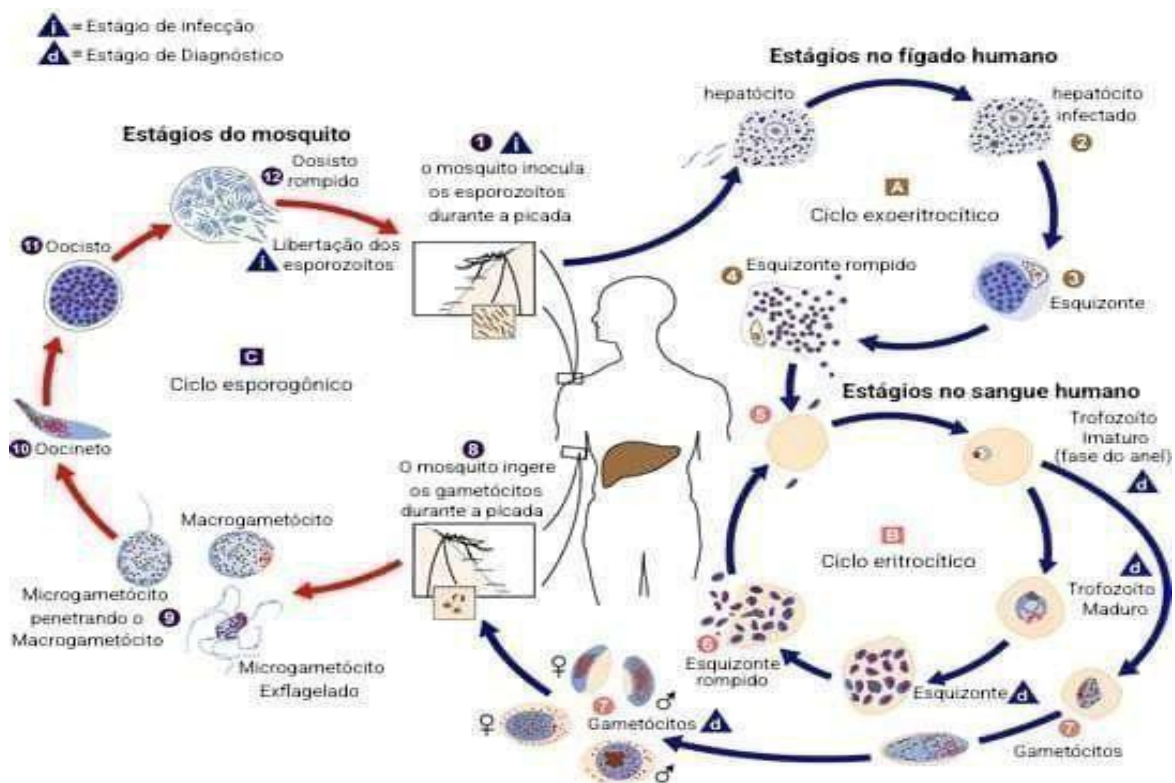
Figura 1 - Visão Geral da Malária



Fonte: Relatório Mundial da Malária 2022, produzido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2023).

Conforme publicação esclarecedora do portal do CDC, melhor evidenciado na Figura 2, o ciclo de vida do parasita da malária inicia quando uma fêmea do mosquito *Anopheles* realiza hematofagia infectada com malária, durante a picada ela inocula esporozoítos no hospedeiro humano ou vertebrado ❶ Os esporozoítos são liberados na corrente sanguínea e infectam as células do fígado deste novo hospedeiro ❷, lá eles amadurecem formando os esquizontes ❸, os quais se rompem e liberando uma nova forma circulante, os merozoítos ❹, que são especialmente ávidos pelas hemácias (CDC, 2020).

Figura 2 - Ciclo de Vida do *Plasmodium spp.*



Fonte: Adaptada e traduzida da publicação „Malaria – Estudo de Caso, produzido por Centers For Disease Control And Prevention“ (CDC, 2020).

Assim, desde a inoculação dos esporozoítos até a liberação dos merozoítos pode haver um período de latência, que pode variar a partir de fatores intrínsecos da espécie do parasito, e/ou das condições hídicas do hospedeiro vertebrado, e ainda, da parasitemia. É importante também ressaltar, que as espécies *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, apresentam um estágio dormente, hipnozoíto, que pode persistir no fígado e causar recaídas reiniciando o ciclo tempos após a falsa cura, mesmo que não ocorra novo contato com mosquitos contaminados (CDC, 2020) e (OMS, 2022).

Depois desta replicação inicial ocorrida nos hepatócitos, a esquizogonia exoeritrocítica **A**, os parasitas sofrem multiplicação assexuada nos eritrócitos, a esquizogonia eritrocítica **B**. Os merozoítos invadem ativamente as hemáceas por adesão às suas proteínas superficiais infectando-as **5**, estes merozoítos se desenvolvem para trofozoítos em estágio de anel, que amadurecem para esquizontes, estes posteriormente se rompem liberando os merozoítos na corrente sanguínea **6**, que estariam aptos a reiniciar a multiplicação assexuada infectando novos glóbulos vermelhos. Alguns trofozoítos podem se diferenciar em estágios eritrocitários sexuais, pela produção dos gametócitos **7**. A liberação das formas sanguíneas do parasita, associada a liberação da hemozoína são responsáveis pelas manifestações clínicas da febre na doença (CDC, 2020).

Se os gametócitos sexuais, masculinos - microgametócitos, e femininos - macrogametócitos, forem ingeridos por um mosquito *Anopheles* durante o repasto sanguíneo **8**, terá início a multiplicação do parasita conhecida como ciclo esporogônico ou sexuado no vetor **C**. Desta forma, já no estômago do mosquito, os microgametas penetram nos macrogametas gerando zigotos **9**. Após a fecundação, os zigotos tornam-se móveis e alongados se diferenciando em oocinetos **10** que invadem a parede do intestino médio do mosquito onde se desenvolvem para oocistos **11**, por fim, os oocistos crescem, se rompem e liberam esporozoítos **12**, que migram para as glândulas salivares do mosquito, aguardando eventual inoculação destes esporozoítos em um novo hospedeiro vertebrado, para reinício do ciclo de vida da malária, perpetuando-o (CDC, 2020) e (OMS, 2022).

Estas diferentes formas evolutivas expressas pelo parasita, seja no ciclo do hospedeiro vertebrado, ou do invertebrado, vistas anteriormente, conferem uma vantagem sobre as defesas destes hospedeiros (CDC, 2020) e (OMS, 2022).

O diagnóstico laboratorial da malária é realizado pela análise morfológica ou exame direto do parasito através de microscopia, definido como padrão ouro, assim, as gotas de sangue venoso periférico são preparadas em „esfregaço“, técnica na qual uma gota de sangue aplicada a uma lâmina e corada em Giemsa, ou variações desta para serem visualizados ao microscópio óptico, para análise visual da morfologia celular. Há outras formas de identificação como testes

imunocromatográficos ou testes rápidos, que podem ser usados como teste de triagem pela sua facilidade de transporte e execução, por outro lado há os testes que usam técnicas de biologia molecular, como a amplificação do DNA dos plasmódios, usando reação de cadeia de polimerase, que exigem maior estrutura tecnológica e consequentemente custos para sua execução (OMS, 2022).

1.1.3 Arboviroses

Por definição as arboviroses são doenças virais infecciosas, não contagiosas, transmitidas por intermédio de um vetor artrópode, normalmente um mosquito com hábitos hematofágicos, genericamente estes agentes virais são denominados arbovírus, acrônimo do idioma inglês originado pela contração dos termos „*arthropod borne virus*“, que guarda em sua tradução literal sua própria definição „*vírus transmitido por artrópode*“, esta característica acaba condicionando eventual aumento de incidência de determinado arbovírus a 2 fatores básicos: presença e circulação do arbovírus; associada a presença e disponibilidade oportuna de ambos hospedeiros, seja o vertebrado, ou o invertebrado (OMS, 2022).

Assim, e devido às necessidades ecológicas dos hospedeiros artrópodes, é mais comum encontrar estes mosquitos hematófagos vivendo em climas mais quentes, como aqueles das regiões tropicais e subtropicais do planeta, conforme publicação de fevereiro de 2023 da OMS, denomina „Boletim Arbovírus 2022“ que traz os seguintes dados a respeito da situação das arboviroses em todo o continente Americano.

Na Região das Américas, entre a semana epidemiológica (SE) 1 e a 52 de 2022, foram notificados um total de 3.126.089 casos de arboviroses. Desses, 2.812.155 (90,0%) foram casos de dengue, 273.685 (8,8%) casos de chikungunya e 40.249 (1,3%) foram casos de zika. O número total de casos de arbovirose notificados em 2022 a partir de 52 representa um aumento relativo de aproximadamente 119,3% em comparação com o mesmo período de 2021. (OMS, 2022)

Tanto a malária quanto as arboviroses têm ciclos biológicos muito parecidos,

no que tange a transmissão, já que requerem o repasto sanguíneo do mosquito fêmea previamente infectado, para serem transmitidas, muito embora os principais vetores seja da malária ou das arboviroses serem de gêneros diferentes, nas arboviroses o *Aedes spp.*, enquanto na malária o *Anopheles spp* figurem como os principais transmissores (OMS, 2022). Segue uma breve descrição das quatro arboviroses abordadas nesta revisão.

1.1.4. Vírus da Dengue

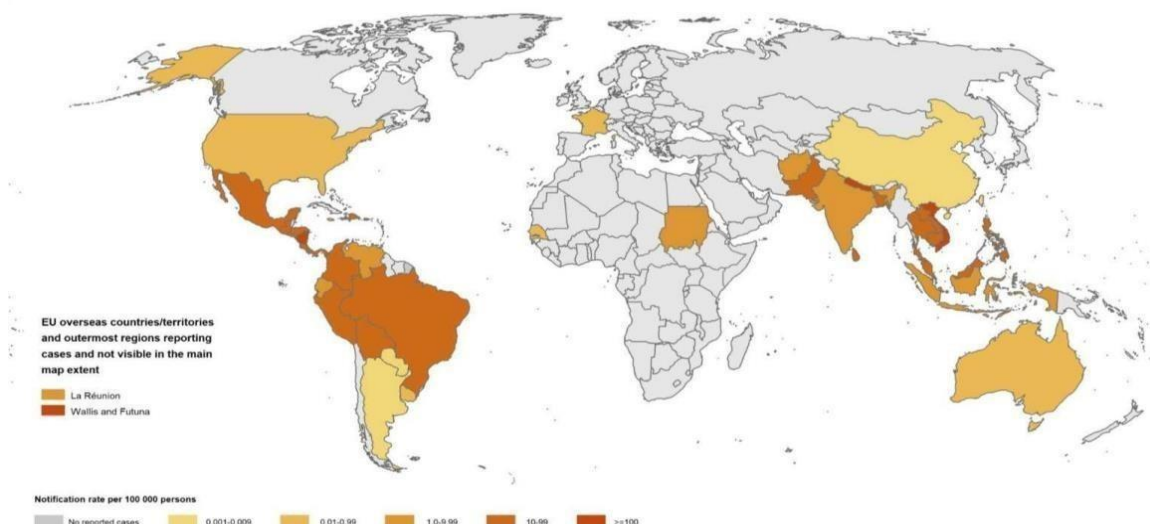
A Dengue é uma infecção viral sistêmica auto-limitada transmitida ao homem pela picada da fêmea do mosquito, normalmente o *Aedes spp.*, é causada por quatro tipos virais do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. O diagnóstico epidemiológico refere-se à existência do vetor na localidade associado ao vírus circulante na região, além de haver pacientes susceptíveis (OMS, 2022).

A epidemiologia da Dengue não é clara, pois seus sintomas, principalmente a síndrome febril pode ter sido confundida com outros agentes etiológicos, porém há registros de relatos clínicos compatíveis com dengue desde a Dinastia Jin (265 a 420 dC), na China, onde recebeu a denominação de „veneno aquático“. Em 1635 e 1699, foram registradas epidemias semelhantes à Dengue, que pretensamente lhes foram atribuídas, mas somente durante os anos de 1779 a 1780 ocorreram as primeiras epidemias confirmadas de dengue, que abrangeu os continentes africano, asiático e norteamericano. Logo após este surto simultaneamente mais generalizado, as epidemias eram registradas de forma isolada geograficamente, e com considerável intervalo de tempo (SILVA, 2020; e OMS, 2022).

Após a Segunda Guerra Mundial, momento que houve intensa movimentação de tropas e suprimentos militares por todo o mundo, tanto o agente etiológico como o seu vetor foram introduzidos ou reintroduzidos em diversos locais do planeta, esta situação foi dramática para o sudeste asiático, o que deixou muitos países asiáticos como hiperendêmicos com todos os quatro sorotipos em circulação concomitante, situação que persiste até hoje (SILVA, 2020).

Na Figura 3 é possível verificar a distribuição dos casos de dengue em todo o mundo compilados pela equipe do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, para trímestre de outubro a dezembro de 2022, por 100.000 habitantes.

Figura 3 - Distribuição Geográfica dos Casos de Dengue Notificados em Todo o Mundo.



Fonte: Adaptado do portal do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, 2023).

O diagnóstico clínico da doença Dengue é realizado pela evidência dos sintomas compatíveis de quadro agudo, e exame físico, sinais de derrames cavitários ou hemorragias, prova do laço positiva ou provas terapêuticas. Os exames radiológicos expressam diagnóstico através de visualização de derrames cavitários em qualquer exame de imagem como ultrassonografia, radiografia, ou tomografia. O diagnóstico laboratorial do Dengue é feito através de avaliação de critérios de exames de bioquímica com alterações como hemoconcentração, plaquetopenia, hipoalbuminemia e outros marcadores de alterações de osmolaridade sanguínea, além de existir exames com sensibilidade maior como o isolamento de componentes virais no soro no período de viremia, ou a partir do quarto dia de início da febre através de ensaios ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou imunocromatografia, por outro lado a pesquisa do sorotipo normalmente é feita por variações da técnica PCR (Polymerase Chain Reaction) ou isolamento viral (OMS, 2022).

1.1.5 Vírus do Chikungunya

O agente etiológico do Chikungunya, é um vírus de RNA do gênero

Alphavirus da família *Togaviridae*, responsável por surtos de síndrome febril aguda com artralgia e alguns casos de meningoencefalite, e a transmissão realiza-se através de vetor *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo a transmissão vertical menos comum. a denominação Chikungunya é uma palavra da língua maconde, que significa „*tornar-se contorcido*” ou „*aqueles que se dobram*”, uma referência à aparência encurvada dos portadores da doença que se contorcem devido às dores intensas nas articulações (OMS, 2022).

Deve-se suspeitar da infecção em viajantes de países infectados com síndrome febril aguda e abrupta, associada a dor debilitante nas articulações, que pode persistir desde dias a anos. Dentre os outros sintomas comumente observados estão: inchaço das articulações, mialgia, cefaleia, náusea, fadiga e erupções cutâneas. Como esses sintomas são muito similares àqueles observados em outras infecções, como na dengue e zika, há sempre a possibilidade de diagnósticos equivocados, daí a importância do diagnóstico laboratorial (OMS, 2022).

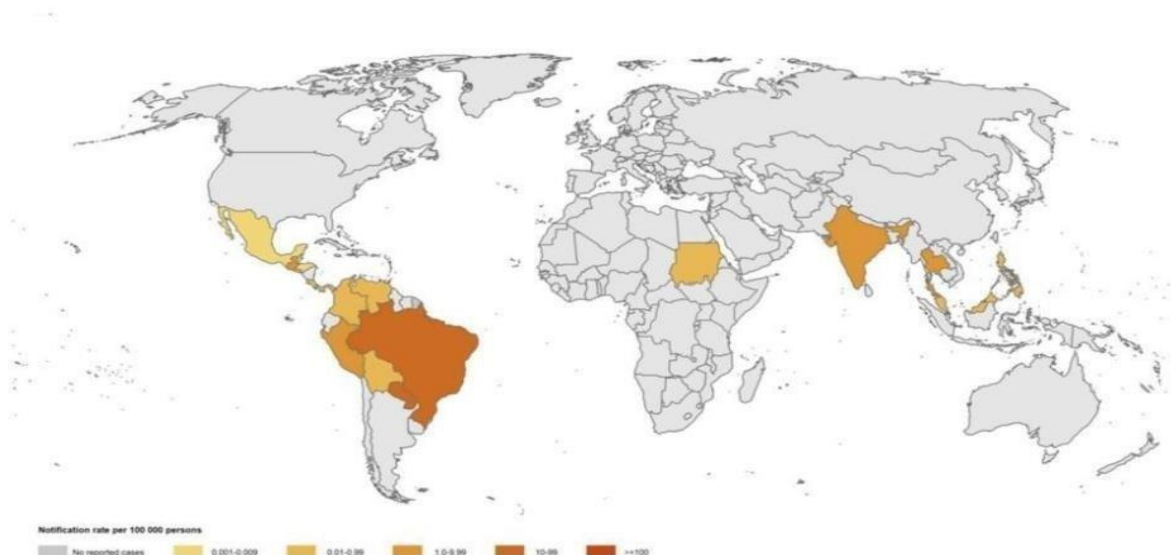
O vírus do Chikungunya foi identificado pela primeira vez em 1952 na República Unida da Tanzânia, posteriormente em outros países da África e da Ásia, nas décadas seguintes, surtos urbanos foram registrados na Tailândia e na Índia, após os anos 2000 os surtos foram ficando mais frequentes e abrangentes, ocasionados em parte pela adaptação do vírus ao *Aedes albopictus*, motivo pelo qual o vírus já foi identificado em mais de 110 países na Ásia, África, Europa e Américas (OMS, 2022).

O diagnóstico laboratorial da infecção aguda realiza-se em amostras de sangue coletadas na primeira semana da doença, para tal, se usam os testes como a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), porém, outros testes podem detectar a resposta imune de uma pessoa à infecção pelo vírus do Chikungunya, os níveis de anticorpos são normalmente detectadas desde os primeiros sete dias após o início da infecção, podendo ser detectados até 60 dias após o seu início (OMS, 2022).

É possível verificar a distribuição dos casos de vírus Chikungunya em todo o mundo compilados pela equipe do Centro Europeu de Prevenção e Controle de

Doenças, para o trimestre de outubro a dezembro de 2022, por 100.000 habitantes, na Figura 4 a seguir.

Figura 4 – Distribuição Geográfica dos Casos de Chikungunya Notificados em Todo o Mundo.



Fonte: Adaptado do portal do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, 2023).

1.1.6 Vírus da Zika

O vírus da Zika é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, transmitido principalmente no ambiente urbano pelos mosquitos *Aedes*, hematófagos de hábitos diurnos. A maioria dos infectados não desenvolvem sintomas, aqueles que expressam sintomas apresentam erupção cutânea, febre, conjuntivite, dores musculares e articulares, mal-estar e dor de cabeça que duram entre 2 a 7 dias, se contraída durante a gravidez pode causar microcefalia e malformações congênitas, parto prematuro além de e abortamentos espontâneos. Está ainda associada às seguintes complicações: síndrome de Guillain-Barré, neuropatia e mielite, tanto em adultos quanto em crianças (OMS, 2022).

Os exames laboratoriais para a detecção do Zika vírus deve ser extrema cautela e critério, tal cuidado reside nas semelhanças genéticas existentes entre este agente viral com o vírus da dengue, muito por serem membros dos mesmos gêneros e família e frequentemente propiciar reações cruzadas, principalmente quando são conduzidas de forma indireta, ou seja, pela detecção de sua reação imunológica. Assim, e seguindo as orientações da própria OMS, as estratégias de

medidas de controle, índices de mortalidade por meio do acompanhamento de casos notificados que são ações de vigilância epidemiológica é possível mensurar a efetividade das ações aplicadas (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022).

Dentre os protocolos disponíveis para o diagnóstico desta protozoose, o da Gota Espessa (GE) é considerado padrão ouro pela Organização Mundial da Saúde, no qual visa encontrar o parasito com a possibilidade de identificar os seus estágios bem como sua espécie. No entanto, sua sensibilidade é reduzida em baixas parasitemias e infecções mistas (SENIGALIA et al., 2014; BRASIL, 2017). Diagnósticos moleculares podem ser empregados como o PCR convencional e PCR em tempo real, que detectam o DNA do parasito nas amostras sanguíneas, porém o custo elevado e a falta de mão de obra especializada é um entrave para a realização desse método na rotina diagnóstica (BRASIL, 2017, LICÍNIO & AYRES, 2021).

O diagnóstico laboratorial para as arboviroses podem ser conduzidos por meio de pesquisa de anticorpos específicos, isolamento viral e detecção do vírus por meio de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e RT-PCR. Para cada tipo um método pode ser empregado, como a técnica de detecção de IgM (Dengue, Chikungunya, Zika) (LACEN, 2017; LICÍNIO & AYRES, 2021). O uso do teste sorológico para pesquisa de anticorpos visa definir o estágio de infecção por meio destes, em casos quais a imunoglobulina IgM está ativa, sugere-se que há uma infecção ativa instalada no organismo do paciente, sendo assim sugestivo de contaminação recente que para as arboviroses podendo ser diagnosticada a partir do 5º dia da presença de sintomatologia por esse anticorpo (LACEN, 2017).

Quando há identificação de imunoglobulina IgG por meio do teste sugere que o paciente já passou pela fase inicial de infecção e produziu anticorpos de memória que sinalizam que aquele organismo já entrou em contato com o patógeno e foi capaz de produzir moléculas de memória para defesa caso ocorra um segundo ataque pelo mesmo patógeno (LACEN, 2017; BRASIL, 2019).

Relatos de cocirculação entre os agentes responsáveis entre a malária e arboviroses são escassos no Brasil e as doenças causadas por estes microrganismos aqui relacionados possuem uma sintomatologia semelhante.

Acrescenta-se a este fato, que o diagnóstico laboratorial da malária é precoce ao diagnóstico laboratorial de arboviroses. Conhecer o perfil da co-circulação desses dois agravos no município de Porto Velho, no estado de Rondônia pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias importantes para a prevenção e controle destas doenças de relevância no território brasileiro.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil de co-circulação de malária por *Plasmodium vivax* e arboviroses no município de Porto Velho, estado de Rondônia, área endêmica da Amazônia Ocidental brasileira.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever o cenário mundial da co-circulação malária e arboviroses por meio de uma revisão sistemática.
- b) Descrever a circulação dos vírus da dengue, zika e chikungunya em residentes na área de estudo, pela pesquisa de anticorpos IgG e IgM e do antígeno NS1 do vírus da dengue
- c) Determinar a frequência da co-circulação pelo vírus da dengue, zika e chikungunya em amostras positivas para *Plasmodium vivax* na área endêmica de malária investigada.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo Transversal-analítico para descrever perfil de coinfeção de Malária por *Plasmodium vivax* e arboviroses em área endêmica da Amazônia brasileira.

3.2 POPULAÇÃO E ÁREA DE ESTUDO

O município de Porto Velho, capital do Estado de Rondônia, cidade da região norte do Brasil e fronteira ocidental do território amazônico. Segundo o senso de 2022, este município é composto por 460.413 mil habitantes, com densidade demográfica é 13,51 hab/km², situado a 85 m do nível do mar, latitude de -08° 45' 43", e longitude de 63° 54' 14" (SEPOG, 2015 e IBGE, 2023).

Apresenta transmissão de malária de janeiro a dezembro e no ano de 2022, foram registrados 3.791 exames positivos (Ministério da Saúde, 2023).

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto intitulado “Estudo Soroepidemiológico com Arboviroses em pacientes com Malária no estado de Rondônia, na Amazônia oriental”, sob a responsabilidade de Armando Freitas Nogueira, foi aprovado pelo CEP do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia – CEPEM em 01/04/2022, e recebeu o CAAE: 48453521.7.0000.0011 (Apêndice 2).

Para este estudo, foram utilizadas 120 amostras sanguíneas coletadas nas dependências do Ambulatório de Infectologia da Policlínica Osvaldo Cruz, localizado na cidade de Porto Velho. O soro destas amostras foram separados por centrifugação a 14.000 RPM e enviados congelados, em gelo seco, e enviados para o Laboratório de Genética Molecular e Biotecnologia na Universidade Federal do Sergipe, São Cristóvão, SE. As amostras do grupo malárico (n= 120) e não maláricos (n = 180) utilizadas, provinham de adultos e idosos de ambos os sexos, residentes na área. Para o grupo malárico, apenas serão considerados aqueles positivos para *Plasmodium vivax* no teste de gota espessa, confirmados por diagnóstico molecular como infecção simples. A coleta dessas amostras ocorreu de novembro de 2021 a novembro de 2022, antes do início do tratamento. Os indivíduos não maláricos foram aqueles que tiveram resultado negativo na gota espessa, residentes na área de estudo e quiseram participar do projeto, durante o mesmo período. Detalhes sobre dados epidemiológicos foram obtidos por meio de entrevista no momento da coleta do sangue.

3.4 ESTRUTURA DA SAÚDE PÚBLICA EM RONDÔNIA

3.4.1 Organização da Saúde Pública no Estado de Rondônia

Assim como toda a unidade federativa brasileira, o Estado de Rondônia possui o cuidado com a saúde executado nos três níveis de gestão e responsabilidade definidos pelas políticas nacionais de saúde, assim, e de forma simplificada, os municípios executam a atenção básica, o poder estadual a média

complexidade, e a União a alta complexidade no que diz respeito as ações do poder da administração direta do executivo, muito embora também ocorra a complementação e/ou concorrência realizada na rede de saúde privada, a diferença naturalmente entre as duas está na natureza comercial da rede privada (BRASIL, 2023).

Diferente das Unidades Básica de Saúde (UBS) e demais unidades de saúde envolvidas na execução das ações básicas de saúde nos municípios rondonienses, as Unidades de Saúde Públicas Estaduais que oferecem serviços próprios de referência para média e alta complexidade, atendendo às Unidades Básicas de Saúde e Hospitais Secundários, incluem: Hospital de Base Ari Pinheiro (HBAP); Hospital Infantil Cosme e Damião (HICD); Centro de Medicina Tropical de Rondônia (CEMETRON); Hospital e Pronto Socorro João Paulo II (HPSJPII); Policlínica Oswaldo Cruz (POC); Hospital de Retaguarda de Rondônia (HRR); Hospital Regional de Cacoal (HRC); Hospital Estadual de Urgência e Emergência (HEURO); Hospital Regional de São Francisco do Guaporé (HRSFG); Hospital Regional de Buritis (HRB); Hospital Regional de Extrema (HRE); Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI). Os agendamentos dos pacientes ocorrem nas UBS, ou pelas centrais municipais da regulação através dos canais da Central de Regulação do Estado (GERREG) ou, para pacientes internos nas unidades estaduais, pelo do Núcleo Interno de Regulação (NIR) de cada unidade (SESAU, 2020).

3.4.2 Policlínica Oswaldo Cruz (POC)

A Policlínica Oswaldo Cruz (POC), localizada na capital do Estado, Porto Velho, compõe o Sistema Único de Saúde (SUS) em Rondônia, e oferece atendimentos, tratamentos e pequenas cirurgias. É uma unidade de referência para atendimento especializado em média e alta complexidade. A POC atende a população residente nos dos 52 municípios e seus distritos de Rondônia, bem como as populações tradicionais, como as comunidades ribeirinhas e indígenas, muito embora ocorra atendimento de pacientes advindos de outras unidades federadas e até da Bolívia. Entre as 33 especialidades atualmente abrangidas pela POC, as mais procuradas são: clínica médica, infectologia, pneumologia,

cardiologia, dermatologia, cirurgia torácica, cirurgia geral, geriatria, ginecologia, neurocirurgia, ortopedia, oftalmologia, alergologia, cirurgia vascular, buco-maxilo-facial, cirurgia plástica, endocrinologia, gastroenterologia, hematologia, nefrologia, otorrinolaringologia, psiquiatria, reumatologia e urologia. Além disso, a POC também oferece serviços de fisioterapia, enfermagem, psicologia e dispensação de medicamentos preconizados na Relação Estadual de Medicamentos Essenciais, RESME/RO (SESAU, 2020).

3.5 OCORRÊNCIA DE MALÁRIA E ARBOVIROSES EM RONDÔNIA

No início deste milênio, e após os sucessivos avanços da vacinação da população brasileira contra a febre amarela, o declínio definitivo desta deixou a malária e a Dengue como principal hipótese de diagnóstico dos quadros febris na Região Amazônica brasileira, dada a enorme profusão dos casos de malária em detrimento das demais causadores de hipertermia, como: febre do Mayaro, febre Oropouche, Leptospirose e Hantavirose. Situação modificada ainda na primeira década subsequente com a introdução e colonização dos vírus da Chikungunya e da Zika em todo o território nacional, o que incluía também toda a região Amazônica (SILVA, 2020).

3.5.1 Registro Oficial da Ocorrência da Malária e Arboviroses no Estado de Rondônia

Foi feita uma solicitação dos registros epidemiológicos dos municípios de Rondônia à Agência Estadual de Saúde, AGEVISA/RO, após a respectiva análise e compreensão do pleito, esta agência remeteu os dados planilhados do SINAN. Estes dados recebidos 'brutos' sofreram aplicação dos filtros, o que permitiu realizar a extração das informações epidemiológicas das três arboviroses: Dengue, Chikungunya e Zika. Os dados da Malária foram obtidos das informações contidas no portal '*Tableau Public*' (Malária - Brasil, 2024), bem como nas informações na plataforma Integrada de Vigilância em Saúde - IVIS, mantida pelo Ministério da Saúde – MS (Cidades - Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde, 2024). Estes dados foram organizados em tabelas, e serviram de base para plotar os mapas de calor apresentados a seguir.

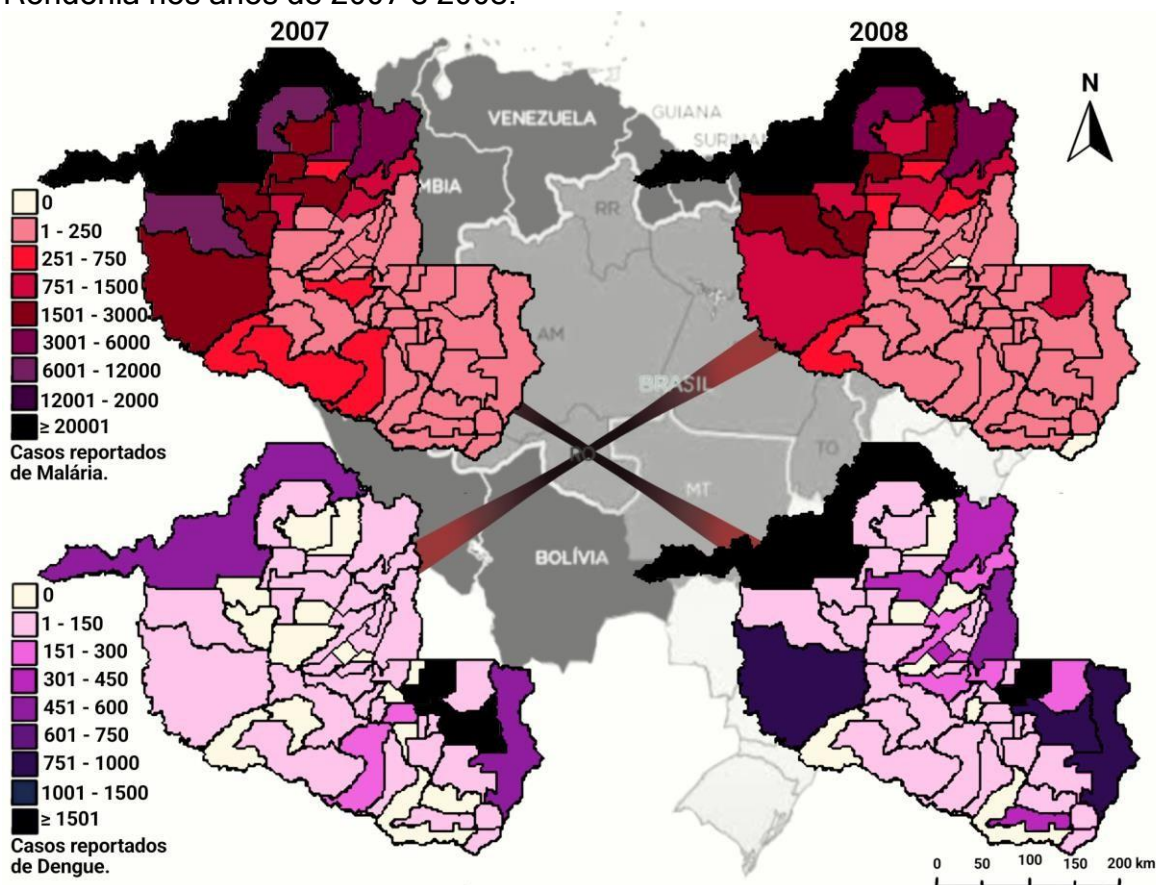
Tabela 1 – Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2007 e 2008.

Código IBGE	Município	2007		2008	
		Malária	Dengue	Malária	Dengue
	OUTRO PAÍS	2	-	-	-
110000	NULO	15	-	10	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	263	162	210	36
110002	Ariquemes	1867	81	1156	426
110003	Cabixi	11	12	-	39
110004	Cacoal	43	1226	31	1404
110005	Cerejeiras	11	16	4	324
110006	Colorado do Oeste	7	58	3	43
110007	Corumbiara	4	-	3	2
110008	Costa Marques	522	19	292	16
110009	Espigão D'Oeste	54	10	861	232
110010	Guajará-Mirim	2913	23	1153	962
110011	Jaru	127	134	72	218
110012	Ji-Paraná	90	91	58	359
110013	Machadinho D'Oeste	5226	14	3072	399
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	151	34	26	127
110015	Ouro Preto do Oeste	24	111	26	126
110018	Pimenta Bueno	16	1754	25	812
110020	Porto Velho	33472	554	22374	2261
110025	Presidente Médici	108	73	24	420
110026	Rio Crespo	582	1	660	1
110028	Rolim de Moura	16	206	12	121
110029	Santa Luzia D'Oeste	7	-	1	57
110030	Vilhena	67	473	18	779
110032	São Miguel do Guaporé	108	139	65	35
110033	Nova Mamoré	6362	66	1797	25
110034	Alvorada D'Oeste	267	89	113	214
110037	Alto Alegre dos Parecis	5	77	2	40
110040	Alto Paraíso	2662	10	1705	20
110045	Buritis	2445	-	1240	20
110050	Novo Horizonte do Oeste	7	2	3	-
110060	Cacaulândia	97	-	75	-
110070	Campo Novo de Rondônia	2992	-	1665	-
110080	Candeias do Jamari	7028	15	4388	125
110090	Castanheiras	68	-	27	5
110092	Chupinguaia	61	95	18	50
110094	Cujubim	3331	-	2084	-

110100	Governador Jorge Teixeira	75	-	242	6
110110	Itapuã do Oeste	2592	-	1072	2
110120	Ministro Andreazza	5	-	2	23
110130	Mirante da Serra	202	26	17	-
110140	Monte Negro	805	2	350	1
110143	Nova União	28	-	15	-
110145	Parecis	3	9	3	12
110146	Pimenteiras do Oeste	48	-	34	-
110147	Primavera de Rondônia	5	10	5	47
110148	São Felipe D'Oeste	2	1	1	51
110149	São Francisco do Guaporé	349	15	197	89
110150	Seringueiras	40	-	84	110
110155	Teixeirópolis	2	-	-	27
110160	Theobroma	765	18	326	
110170	Urupá	59	3	11	80
110175	Vale do Anari	1009	-	824	13
110180	Vale do Paraíso	40	19	23	53

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 6 – Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2007 e 2008.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

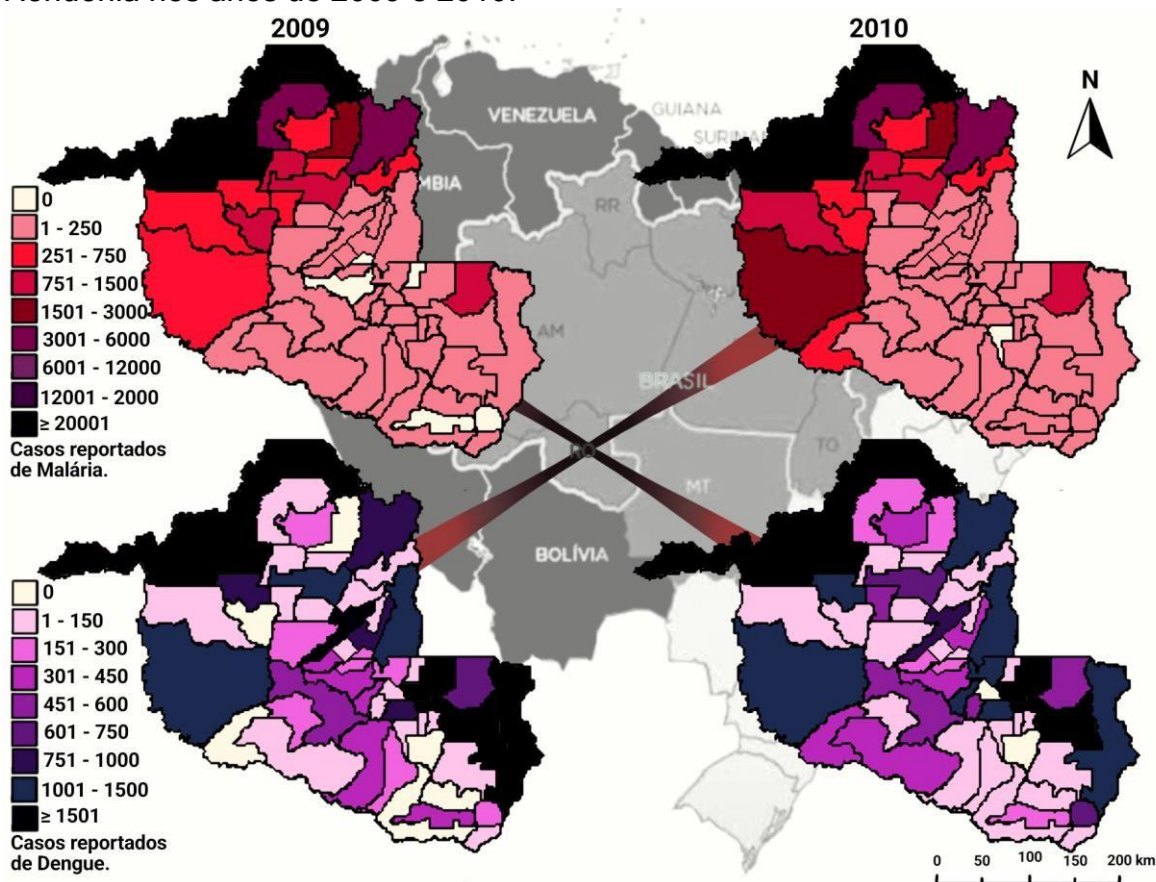
Tabela 2 – Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2009 e 2010.

Código IBGE	Município	2009		2010	
		Malária	Dengue	Malária	Dengue
	OUTRO PAÍS	-	-	1	-
110000	NULO	7	-	17	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	79	382	41	79
110002	Ariquemes	1094	1378	1264	717
110003	Cabixi	2	28	6	81
110004	Cacoal	31	2053	22	1047
110005	Cerejeiras	-	376	3	181
110006	Colorado do Oeste	-	282	1	645
110007	Corumbiara	2	-	4	32
110008	Costa Marques	226	31	390	366
110009	Espigão D'Oeste	1047	615	960	564
110010	Guajará-Mirim	695	1248	1635	1202
110011	Jaru	48	2722	33	833
110012	Ji-Paraná	49	1278	113	1272
110013	Machadinho D'Oeste	3116	877	3033	1246
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	64	330	77	1017
110015	Ouro Preto do Oeste	8	774	11	436
110018	Pimenta Bueno	103	1637	39	1544
110020	Porto Velho	20296	2926	23641	7179
110025	Presidente Médici	22	231	42	1085
110026	Rio Crespo	723	52	655	72
110028	Rolim de Moura	12	956	8	1321
110029	Santa Luzia D'Oeste	1	186	-	45
110030	Vilhena	43	1575	44	1458
110032	São Miguel do Guaporé	63	505	156	455
110033	Nova Mamoré	719	80	1034	142
110034	Alvorada D'Oeste	-	326	46	327
110037	Alto Alegre dos Parecis	84	230	12	63
110040	Alto Paraíso	1165	31	1140	107
110045	Buritis	582	926	505	1122
110050	Novo Horizonte do Oeste	2	102	1	499
110060	Cacaulândia	71	28	28	2
110070	Campo Novo de Rondônia	850	-	428	101
110080	Candeias do Jamari	3779	58	4182	185
110090	Castanheiras	9	10	24	-
110092	Chupinguaia	15	143	8	26
110094	Cujubim	2543	-	1947	157

110100	Governador Jorge Teixeira	155	178	16	61
110110	Itapuã do Oeste	688	62	745	438
110120	Ministro Andreazza	-	120	2	41
110130	Mirante da Serra	10	369	17	230
110140	Monte Negro	399	39	170	454
110143	Nova União	11	372	19	89
110145	Parecis	3	-	2	16
110146	Pimenteiras do Oeste	15	-	65	4
110147	Primavera de Rondônia	1	26	2	56
110148	São Felipe D'Oeste	1	77	1	134
110149	São Francisco do Guaporé	80	95	36	360
110150	Seringueiras	28	175	13	90
110155	Teixeirópolis	-	215	4	154
110160	Theobroma	136	53	53	25
110170	Urupá	11	225	3	286
110175	Vale do Anari	696	154	320	24
110180	Vale do Paraíso	5	56	1	13

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 7 – Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2009 e 2010.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

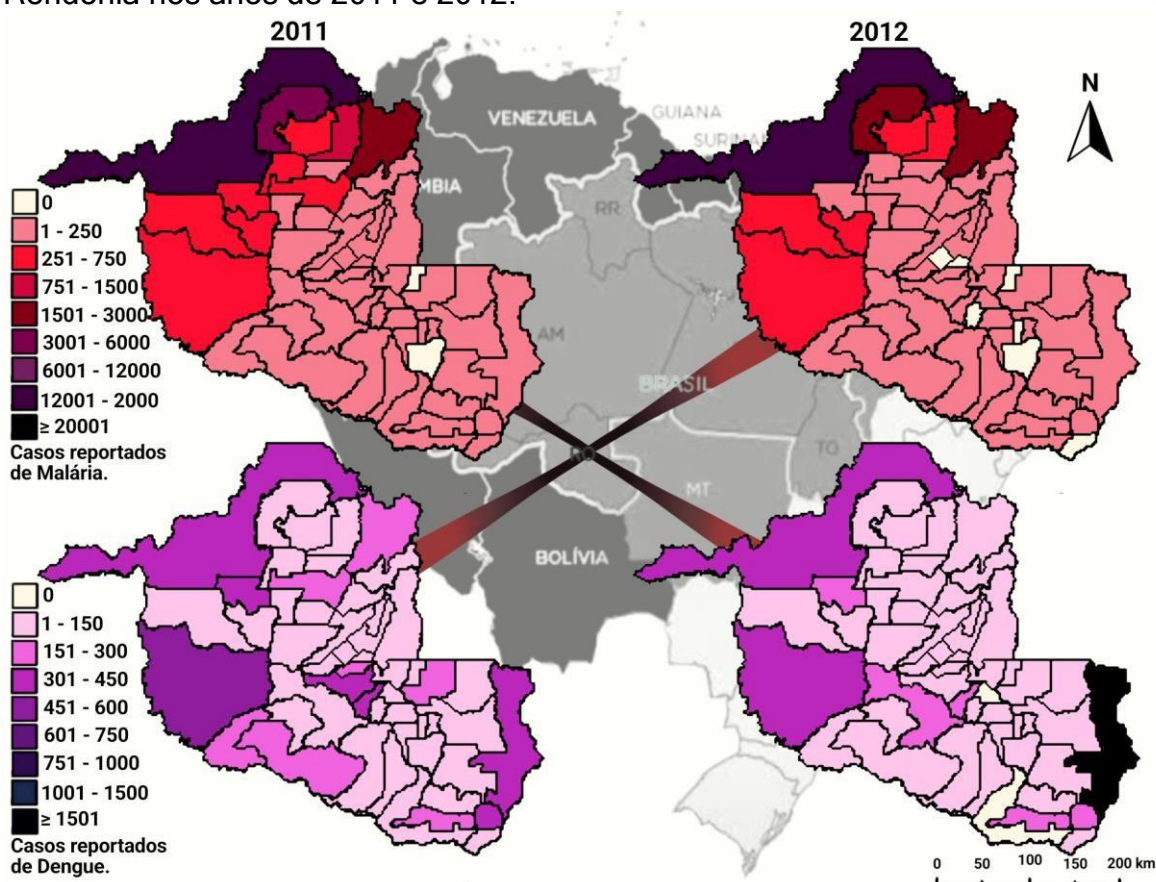
Tabela 3 – Distribuição do Número de Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2011 e 2012.

Código IBGE	Município	2011		2012	
		Malária	Dengue	Malária	Dengue
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	8	-	11	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	17	80	36	67
110002	Ariquemes	514	154	209	63
110003	Cabixi	1	22	-	64
110004	Cacoal	10	164	14	118
110005	Cerejeiras	1	225	1	172
110006	Colorado do Oeste	1	327	1	242
110007	Corumbiara	1	22	1	54
110008	Costa Marques	180	164	196	73
110009	Espigão D'Oeste	19	75	16	61
110010	Guajará-Mirim	654	534	582	425
110011	Jaru	28	41	20	147
110012	Ji-Paraná	69	146	41	88
110013	Machadinho D'Oeste	2164	171	1373	51
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	18	440	2	192
110015	Ouro Preto do Oeste	9	55	14	36
110018	Pimenta Bueno	15	93	13	126
110020	Porto Velho	16755	437	15567	368
110025	Presidente Médici	14	117	2	22
110026	Rio Crespo	185	36	88	2
110028	Rolim de Moura	8	106	7	128
110029	Santa Luzia D'Oeste	1	30	1	2
110030	Vilhena	8	393	13	1600
110032	São Miguel do Guaporé	52	129	16	158
110033	Nova Mamoré	652	9	449	13
110034	Alvorada D'Oeste	35	318	31	93
110037	Alto Alegre dos Parecis	3	48	6	30
110040	Alto Paraíso	562	166	133	93
110045	Buritis	333	334	181	203
110050	Novo Horizonte do Oeste	1	122	-	7
110060	Cacaulândia	27	4	12	1
110070	Campo Novo de Rondônia	378	68	256	8
110080	Candeias do Jamari	4470	18	2925	6
110090	Castanheiras	3	-	2	2
110092	Chupinguaia	5	12	1	55
110094	Cujubim	1437	23	539	19

110100	Governador Jorge Teixeira	4	6	7	5
110110	Itapuã do Oeste	383	87	287	34
110120	Ministro Andreazza	-	2	-	6
110130	Mirante da Serra	3	15	10	14
110140	Monte Negro	140	182	108	6
110143	Nova União	8	42	-	14
110145	Parecis	-	11	-	23
110146	Pimenteiras do Oeste	56	4	16	-
110147	Primavera de Rondônia	8	11	1	4
110148	São Felipe D'Oeste	1	20	-	137
110149	São Francisco do Guaporé	18	199	23	77
110150	Seringueiras	31	48	13	53
110155	Teixeirópolis	1	1	-	13
110160	Theobroma	26	1	8	2
110170	Urupá	7	164	2	60
110175	Vale do Anari	148	3	168	1
110180	Vale do Paraíso	2	2	2	2

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 8 – Distribuição dos Casos de Malária e Dengue por Município de Rondônia nos anos de 2011 e 2012.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

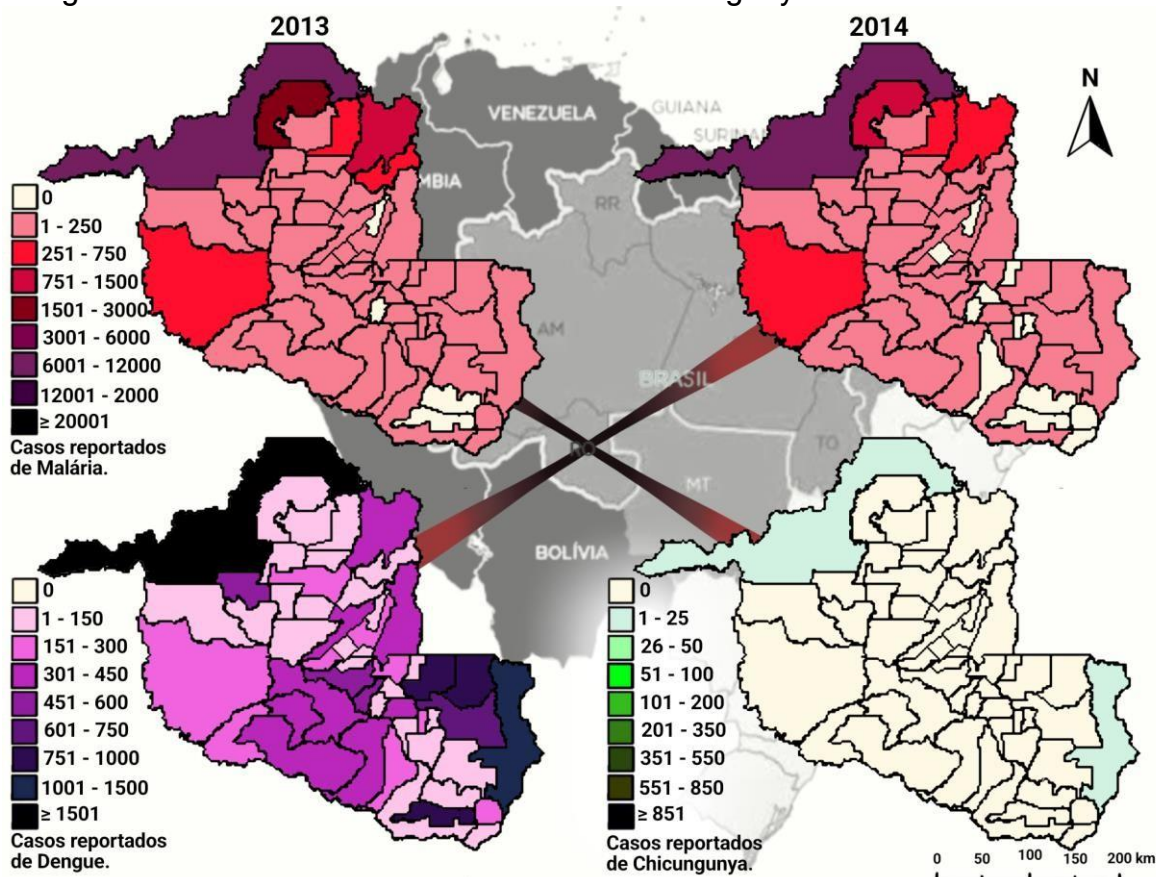
Tabela 4 – Distribuição por Município de Rondônia dos Números de Casos de Malária e Dengue em 2013 e Malária e Chikungunya em 2014.

Código IBGE	Município	2013		2014	
		Malária	Dengue	Malária	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	1	-	-	-
110000	NULO	4	-	3	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	73	348	79	-
110002	Ariquemes	176	223	81	-
110003	Cabixi	1	51	-	-
110004	Cacoal	5	754	2	-
110005	Cerejeiras		901	-	-
110006	Colorado do Oeste	1	276	-	-
110007	Corumbiara	-	61	-	-
110008	Costa Marques	110	253	42	-
110009	Espigão D'Oeste	2	892	2	-
110010	Guajará-Mirim	483	264	331	-
110011	Jaru	15	310	3	-
110012	Ji-Paraná	27	420	6	-
110013	Machadinho D'Oeste	752	368	323	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	5	491	5	-
110015	Ouro Preto do Oeste	9	160	4	-
110018	Pimenta Bueno	4	629	8	-
110020	Porto Velho	8837	1636	6220	9
110025	Presidente Médici	2	291	3	-
110026	Rio Crespo	77	3	90	-
110028	Rolim de Moura	8	381	6	-
110029	Santa Luzia D'Oeste	1	143	1	-
110030	Vilhena	11	1267	4	1
110032	São Miguel do Guaporé	8	330	5	-
110033	Nova Mamoré	199	118	201	-
110034	Alvorada D'Oeste	16	574	37	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	7	260	-	-
110040	Alto Paraíso	45	121	30	-
110045	Buritis	160	579	46	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	98	-	-
110060	Cacaulândia	5	1	6	-
110070	Campo Novo de Rondônia	82	68	39	-
110080	Candeias do Jamari	1716	38	1493	-
110090	Castanheiras	2	19	-	-
110092	Chupinguaia	4	62	5	-
110094	Cujubim	519	10	321	-

110100	Governador Jorge Teixeira	9	62	3	-
110110	Itapuã do Oeste	152	121	92	-
110120	Ministro Andreazza	1	115	-	-
110130	Mirante da Serra	3	203	1	-
110140	Monte Negro	77	73	41	-
110143	Nova União	1	58	-	-
110145	Parecis	-	55	1	-
110146	Pimenteiras do Oeste	10	91	2	-
110147	Primavera de Rondônia	1	47	-	-
110148	São Felipe D'Oeste	2	186	-	22
110149	São Francisco do Guaporé	39	441	23	342
110150	Seringueiras	7	317	3	42
110155	Teixeirópolis	3	37	1	12
110160	Theobroma	13	13	1	2
110170	Urupá	5	104	3	84
110175	Vale do Anari	263	62	52	4
110180	Vale do Paraíso	-	4	-	4

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 9 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária e Dengue em 2013 e dos Casos de Malária e Chikungunya em 2014.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

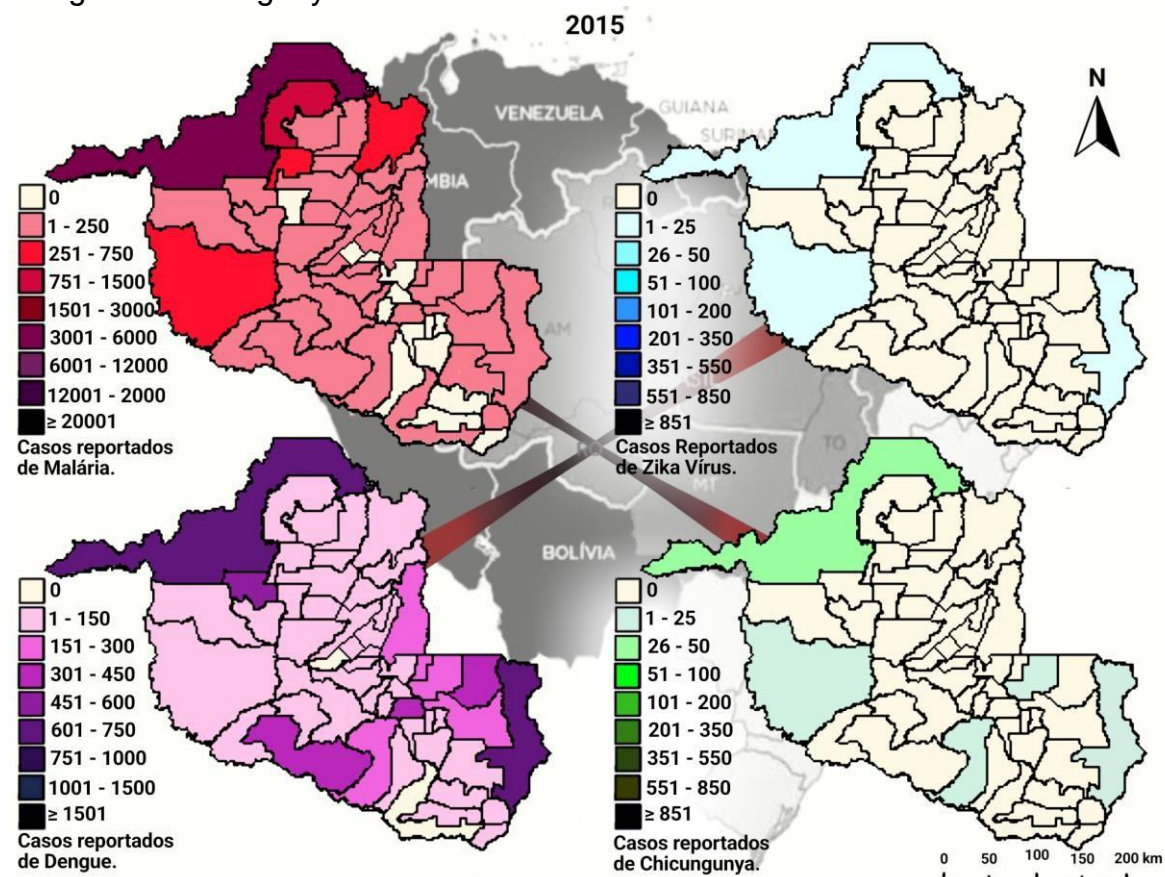
Tabela 5 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2015.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	5	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	30	-	252	9
110002	Ariquemes	55	-	119	-
110003	Cabixi	-	-	135	-
110004	Cacoal	5	-	295	-
110005	Cerejeiras	-	-	78	-
110006	Colorado do Oeste	1	-	53	-
110007	Corumbiara	-	-	64	-
110008	Costa Marques	55	-	25	-
110009	Espigão D'Oeste	4	-	342	-
110010	Guajará-Mirim	504	3	34	1
110011	Jaru	3	-	32	-
110012	Ji-Paraná	5	-	167	7
110013	Machadinho D'Oeste	641	-	86	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	1	-	131	-
110015	Ouro Preto do Oeste	2	-	118	-
110018	Pimenta Bueno	1	-	174	-
110020	Porto Velho	3392	9	661	29
110025	Presidente Médici	-	-	93	-
110026	Rio Crespo	15	-	6	-
110028	Rolim de Moura	1	-	381	-
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	-	10	-
110030	Vilhena	4	1	717	8
110032	São Miguel do Guaporé	3	-	75	-
110033	Nova Mamoré	199	-	66	-
110034	Alvorada D'Oeste	26	-	63	-
110037	Alto Alegre dos Parecis		-	36	-
110040	Alto Paraíso	329	-	8	-
110045	Buritis	117	-	479	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	-	14	-
110060	Cacaulândia	1	-	21	-
110070	Campo Novo de Rondônia	14	-	98	-
110080	Candeias do Jamari	1111	-	87	-
110090	Castanheiras	-	-	6	-
110092	Chupinguaia	1	-	52	-
110094	Cujubim	130	-	4	-

110100	Governador Jorge Teixeira	1	-	3	-
110110	Itapuã do Oeste	46	-	8	-
110120	Ministro Andreazza	1	-	178	-
110130	Mirante da Serra	48	-	-	-
110140	Monte Negro	-	-	62	-
110143	Nova União	-	-	9	-
110145	Parecis	-	-	133	-
110146	Pimenteiras do Oeste	1	-	-	-
110147	Primavera de Rondônia	-	-	16	-
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	22	-
110149	São Francisco do Guaporé	14	-	342	-
110150	Seringueiras	3	-	42	-
110155	Teixeirópolis	-	-	12	-
110160	Theobroma	2	-	2	-
110170	Urupá	2	-	84	-
110175	Vale do Anari	14	-	4	-
110180	Vale do Paraíso	1	-	4	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 10 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2015.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

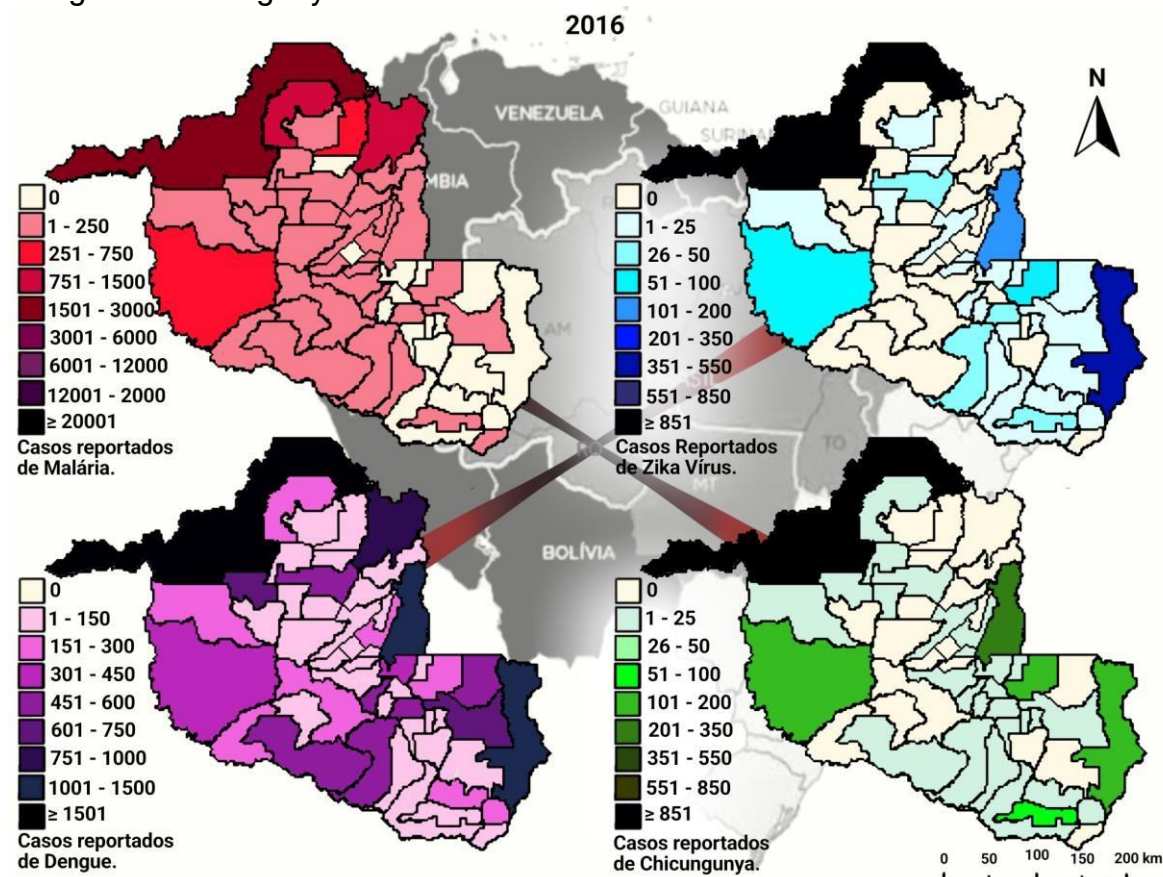
Tabela 6 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2016.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	1	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	6	43	579	4
110002	Ariquemes	98	50	587	17
110003	Cabixi	3		62	-
110004	Cacoal	1	67	798	102
110005	Cerejeiras	1	50	504	98
110006	Colorado do Oeste	-	1	239	4
110007	Corumbiara	-	5	78	5
110008	Costa Marques	94	-	43	-
110009	Espigão D'Oeste	-	22	545	-
110010	Guajará-Mirim	285	88	399	164
110011	Jaru	6	5	132	9
110012	Ji-Paraná	4	173	1054	228
110013	Machadinho D'Oeste	1214	-	942	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	3	1	556	5
110015	Ouro Preto do Oeste	15		179	18
110018	Pimenta Bueno	3	17	618	24
110020	Porto Velho	2887	852	3189	974
110025	Presidente Médici	-	1	305	1
110026	Rio Crespo	70	1	60	-
110028	Rolim de Moura	4	27	472	4
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	4	130	3
110030	Vilhena	-	417	1013	159
110032	São Miguel do Guaporé	2	-	205	-
110033	Nova Mamoré	145	1	161	3
110034	Alvorada D'Oeste	23	-	105	1
110037	Alto Alegre dos Parecis	1	2	27	1
110040	Alto Paraíso	213		81	3
110045	Buritis	82	-	654	3
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	15	68	3
110060	Cacaulândia	10	-	13	-
110070	Campo Novo de Rondônia	6	-	175	-
110080	Candeias do Jamari	991	-	159	1
110090	Castanheiras	-	-	28	5
110092	Chupinguaia	-	18	31	-
110094	Cujubim	299	-	83	-

110100	Governador Jorge Teixeira	2	-	14	-
110110	Itapuã do Oeste	225	1	57	-
110120	Ministro Andreazza	-	2	46	1
110130	Mirante da Serra	2	-	12	-
110140	Monte Negro	67	1	105	3
110143	Nova União	-	-	16	-
110145	Parecis	-	-	65	-
110146	Pimenteiras do Oeste	-	5	54	19
110147	Primavera de Rondônia	-	2	33	3
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	84	2
110149	São Francisco do Guaporé	10	-	559	5
110150	Seringueiras	2	-	105	-
110155	Teixeirópolis	1	2	15	7
110160	Theobroma	2	-	21	-
110170	Urupá	2	1	34	-
110175	Vale do Anari	36	-	131	-
110180	Vale do Paraíso	1	-	99	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 11 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2016.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

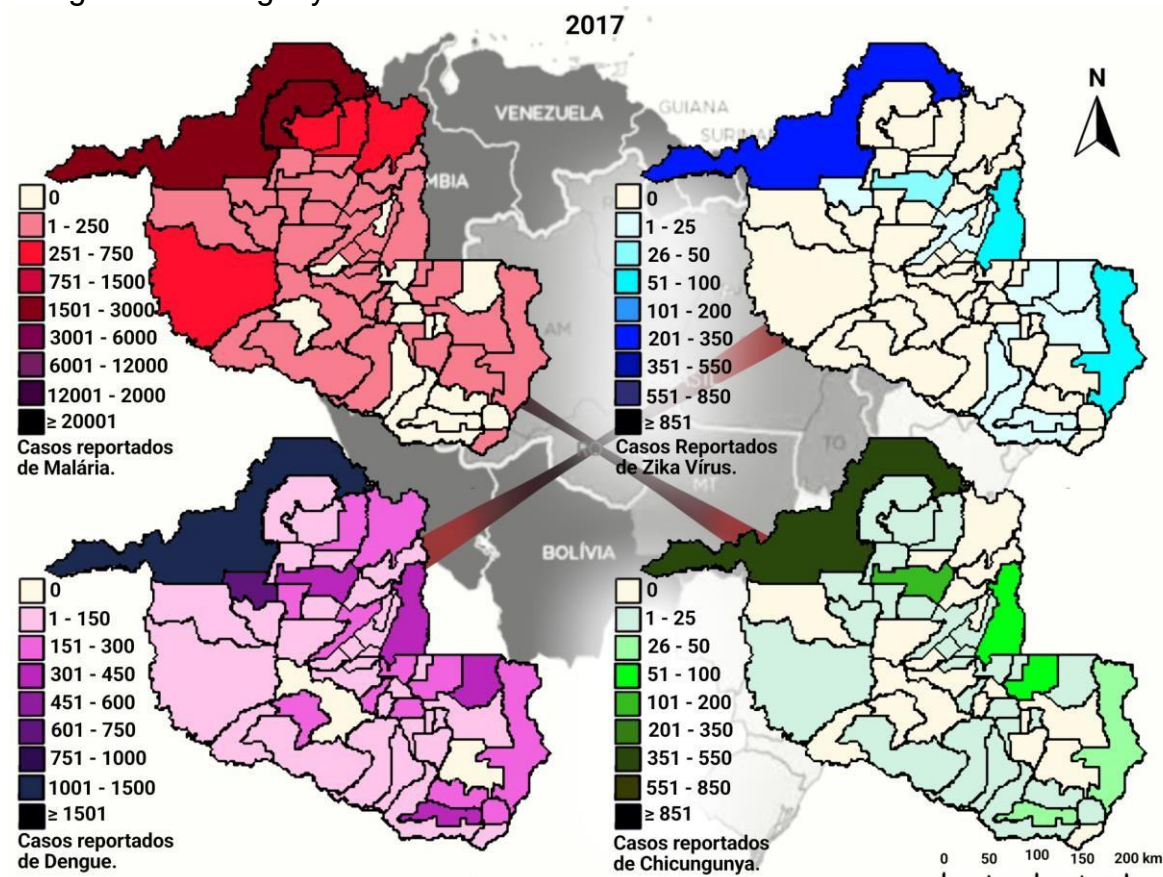
Tabela 7 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2017.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	2	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	2	-	106	3
110002	Ariquemes	117	35	316	101
110003	Cabixi	1	-	16	-
110004	Cacoal	5	18	170	56
110005	Cerejeiras	-	9	343	26
110006	Colorado do Oeste	-	-	174	3
110007	Corumbiara	-	-	10	1
110008	Costa Marques	16	-	-	-
110009	Espigão D'Oeste	-	6	384	5
110010	Guajará-Mirim	311		117	4
110011	Jaru	6	11	203	24
110012	Ji-Paraná	1	57	327	69
110013	Machadinho D'Oeste	604	-	186	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	1	-	171	4
110015	Ouro Preto do Oeste	5	6	135	9
110018	Pimenta Bueno	1	2	77	-
110020	Porto Velho	2717	276	1272	445
110025	Presidente Médici	-	-	162	5
110026	Rio Crespo	42	-	4	-
110028	Rolim de Moura	-	-	154	3
110029	Santa Luzia D'Oeste	1	1	25	1
110030	Vilhena	3	79	268	43
110032	São Miguel do Guaporé	1	-	22	-
110033	Nova Mamoré	85	-	13	-
110034	Alvorada D'Oeste	3	-	11	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	-	3	29	3
110040	Alto Paraíso	206	-	57	2
110045	Buritis	18	6	707	2
110050	Novo Horizonte do Oeste	2	-	5	-
110060	Cacaulândia	1	-	50	10
110070	Campo Novo de Rondônia	11	-	111	1
110080	Candeias do Jamari	1633	-	52	8
110090	Castanheiras	-	-	10	-
110092	Chupinguaia	1	-	-	-
110094	Cujubim	342	-	152	2

110100	Governador Jorge Teixeira	1	-	6	-
110110	Itapuã do Oeste	464	-	17	1
110120	Ministro Andreazza	3	-	12	1
110130	Mirante da Serra	-	-	7	-
110140	Monte Negro	11	-	176	1
110143	Nova União	1	-	25	11
110145	Parecis	1	-	17	-
110146	Pimenteiras do Oeste	-	10	16	9
110147	Primavera de Rondônia	-	-	4	2
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	30	
110149	São Francisco do Guaporé	1	-	36	3
110150	Seringueiras	-	-	24	-
110155	Teixeirópolis	1	-	3	1
110160	Theobroma	20	-	4	
110170	Urupá	1	-	13	4
110175	Vale do Anari	20	-	49	-
110180	Vale do Paraíso	-	-	80	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 12 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2017.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

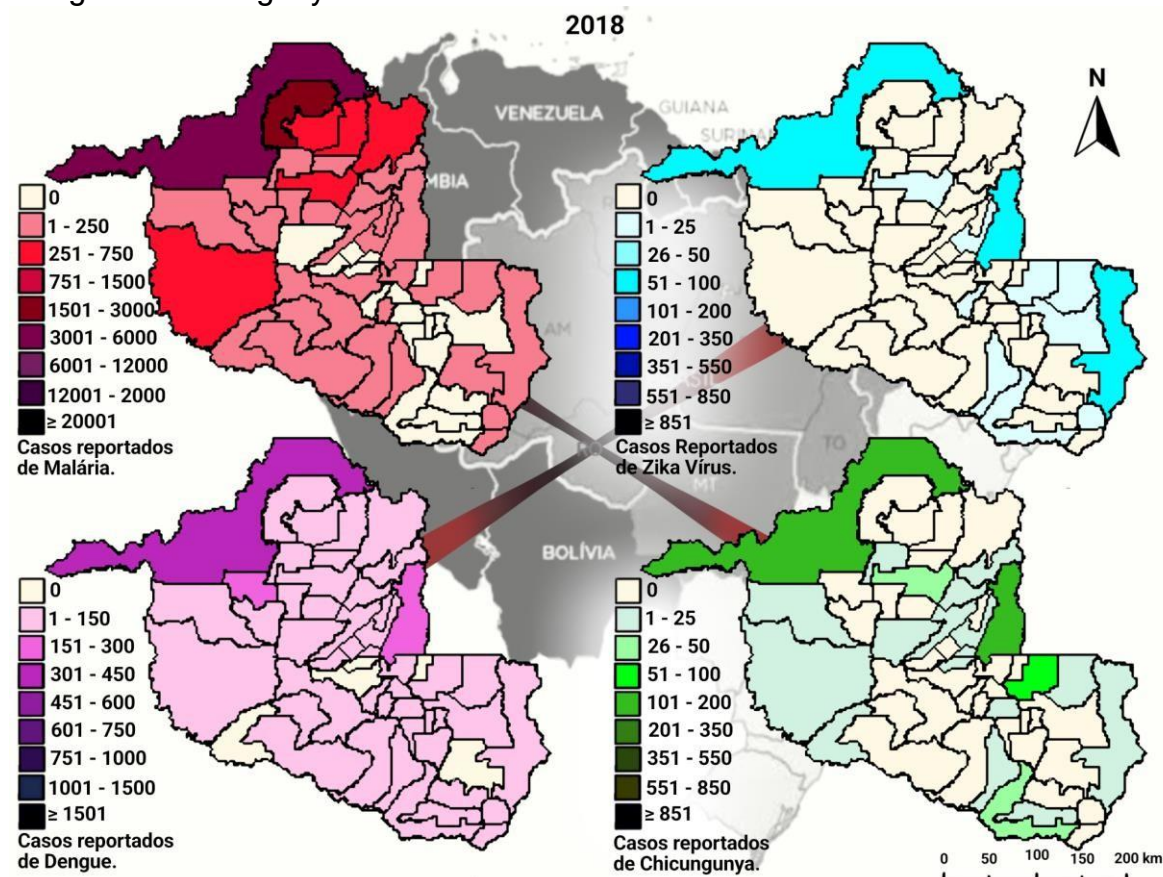
Tabela 8 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2018.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	10	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	2	-	60	-
110002	Ariquemes	633	1	35	32
110003	Cabixi	1	-	11	-
110004	Cacoal	2	18	149	71
110005	Cerejeiras	-	-	20	6
110006	Colorado do Oeste	1	1	48	-
110007	Corumbiara	-	-	11	-
110008	Costa Marques	11	-	1	1
110009	Espigão D'Oeste	1	5	67	4
110010	Guajará-Mirim	316	-	58	6
110011	Jaru	2	-	4	2
110012	Ji-Paraná	8	93	181	106
110013	Machadinho D'Oeste	337	-	33	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	-	1	55	2
110015	Ouro Preto do Oeste	5	2	36	15
110018	Pimenta Bueno	-	1	75	-
110020	Porto Velho	3374	72	413	126
110025	Presidente Médici	1	-	45	-
110026	Rio Crespo	54	-	22	-
110028	Rolim de Moura	-	-	41	2
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	-	11	-
110030	Vilhena	12	52	134	17
110032	São Miguel do Guaporé	3	-	5	-
110033	Nova Mamoré	194	-	2	-
110034	Alvorada D'Oeste	6	-	-	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	4	5	27	14
110040	Alto Paraíso	202	-	17	1
110045	Buritis	6	-	206	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	1	-	2	-
110060	Cacaulândia	2	-	-	-
110070	Campo Novo de Rondônia	7	-	15	-
110080	Candeias do Jamari	1701	-	16	-
110090	Castanheiras	-	-	2	-
110092	Chupinguaia	2	-	-	-
110094	Cujubim	321	-	4	-

110100	Governador Jorge Teixeira	-	-	1	2
110110	Itapuã do Oeste	488	-	3	-
110120	Ministro Andreazza	-	-	-	-
110130	Mirante da Serra	-	-	1	-
110140	Monte Negro	13	-	42	-
110143	Nova União	-	-	4	-
110145	Parecis	-	-	4	-
110146	Pimenteiras do Oeste	-	18	53	46
110147	Primavera de Rondônia	-	-	5	-
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	9	-
110149	São Francisco do Guaporé	3	-	7	-
110150	Seringueiras	4	-	25	-
110155	Teixeirópolis	-	-	3	4
110160	Theobroma	5	-	12	5
110170	Urupá	-	-	-	1
110175	Vale do Anari	9	-	4	1
110180	Vale do Paraíso	1	-	19	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 13 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2018.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

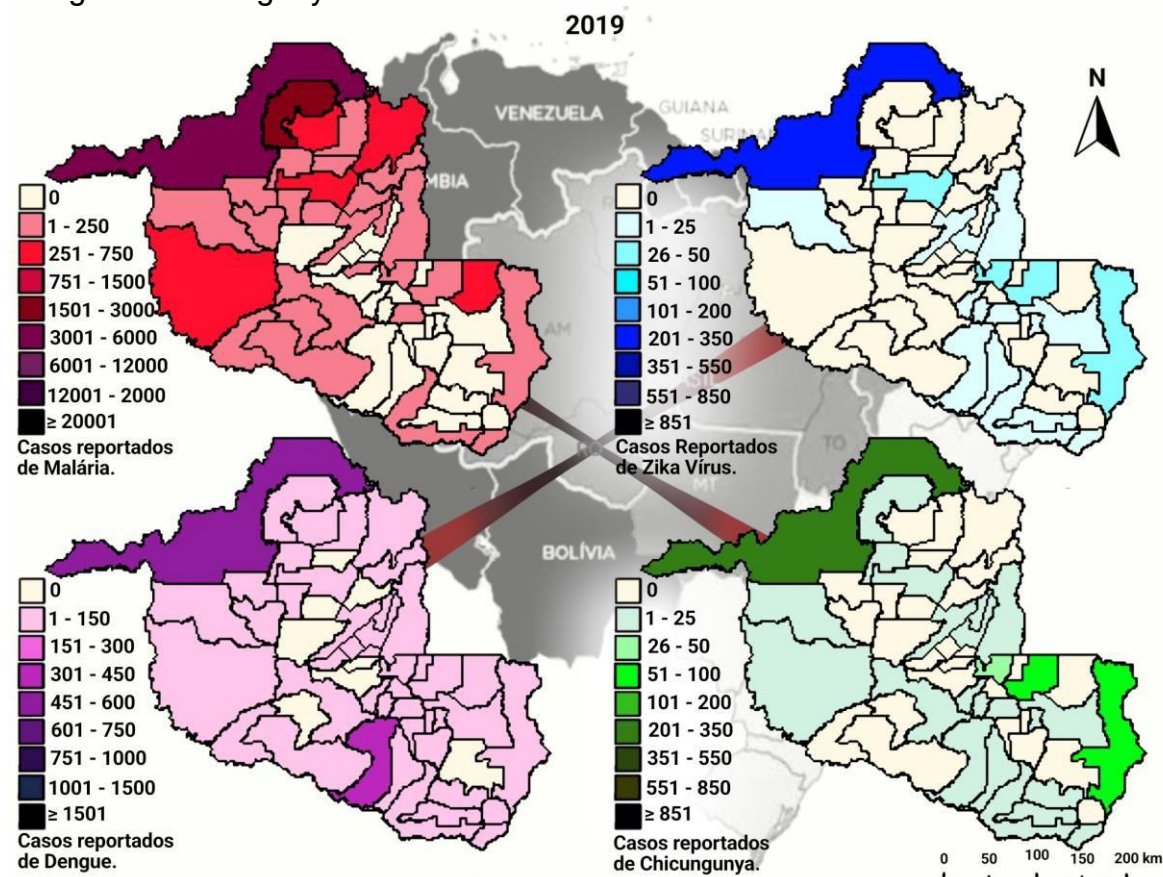
Tabela 9 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2019.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	2	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	-	3	351	5
110002	Ariquemes	352	48	84	16
110003	Cabixi	2	14	142	3
110004	Cacoal	1	50	138	83
110005	Cerejeiras	-	1	28	20
110006	Colorado do Oeste	-	-	66	-
110007	Corumbiara	-	-	16	1
110008	Costa Marques	107	-	9	-
110009	Espigão D'Oeste	243	-	15	-
110010	Guajará-Mirim	500	-	20	3
110011	Jaru	2	2	26	3
110012	Ji-Paraná	10	22	64	20
110013	Machadinho D'Oeste	389	-	62	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	-	7	89	15
110015	Ouro Preto do Oeste	-	15	38	16
110018	Pimenta Bueno	-	3	91	2
110020	Porto Velho	5230	236	534	238
110025	Presidente Médici	2	29	108	35
110026	Rio Crespo	24	-	12	-
110028	Rolim de Moura	1	5	15	8
110029	Santa Luzia D'Oeste	-		1	
110030	Vilhena	5	50	130	56
110032	São Miguel do Guaporé	1	-	7	1
110033	Nova Mamoré	90	1	34	4
110034	Alvorada D'Oeste	-	-	-	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	-	1	99	19
110040	Alto Paraíso	116	-	13	4
110045	Buritis	2	-	128	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	3	7	2
110060	Cacaulândia	5	-	-	-
110070	Campo Novo de Rondônia	12	-	31	-
110080	Candeias do Jamari	1816	-	11	6
110090	Castanheiras	-	-	3	-
110092	Chupinguaia	-	-	-	-
110094	Cujubim	232	-	7	-

110100	Governador Jorge Teixeira	-	-	-	-
110110	Itapuã do Oeste	297	-	6	-
110120	Ministro Andreazza	-	-	1	-
110130	Mirante da Serra	-	-	1	-
110140	Monte Negro	8	-	28	-
110143	Nova União	-	-	1	-
110145	Parecis	-	-	1	-
110146	Pimenteiras do Oeste	56	13	25	25
110147	Primavera de Rondônia	-	1	4	5
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	6	-
110149	São Francisco do Guaporé	11	-	15	-
110150	Seringueiras	13	-	-	-
110155	Teixeirópolis	-	-	1	-
110160	Theobroma	5	-	-	-
110170	Urupá	1	-	-	-
110175	Vale do Anari	7	-	7	-
110180	Vale do Paraíso	6	-	8	1

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 14 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2019.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

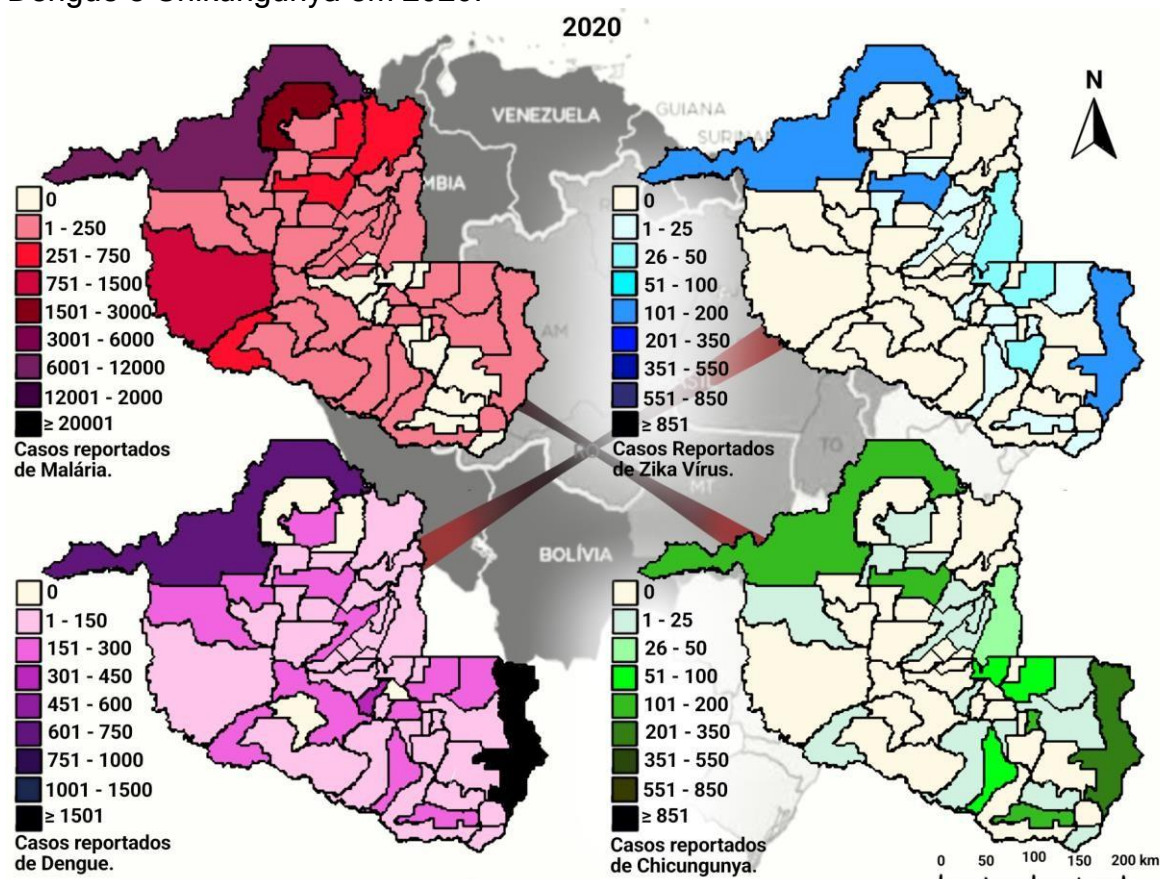
Tabela 10 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2020.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	10	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	2	-	77	1
110002	Ariquemes	252	107	287	126
110003	Cabixi	-	1	23	1
110004	Cacoal	6	46	266	60
110005	Cerejeiras	-	6	257	121
110006	Colorado do Oeste	1	-	121	-
110007	Corumbiara	-	-	77	1
110008	Costa Marques	345	-	33	1
110009	Espigão D'Oeste	197	1	259	2
110010	Guajará-Mirim	836	-	80	-
110011	Jaru	2	1	198	1
110012	Ji-Paraná	3	27	106	40
110013	Machadinho D'Oeste	425	-	107	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	-	10	326	7
110015	Ouro Preto do Oeste	7	12	32	18
110018	Pimenta Bueno	7	-	107	1
110020	Porto Velho	6024	107	651	141
110025	Presidente Médici	-	49	77	64
110026	Rio Crespo	18	3	46	3
110028	Rolim de Moura	4	2	220	-
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	2	30	3
110030	Vilhena	7	165	1662	289
110032	São Miguel do Guaporé	1	-	163	-
110033	Nova Mamoré	171	-	233	4
110034	Alvorada D'Oeste	-	-	2	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	1	1	181	73
110040	Alto Paraíso	76	-	17	1
110045	Buritis	13	-	296	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	-	2	-
110060	Cacaulândia	3	-	28	-
110070	Campo Novo de Rondônia	10	-	34	-
110080	Candeias do Jamari	2569	-	-	-
110090	Castanheiras	1	-	-	-
110092	Chupinguaia	-	-	11	-
110094	Cujubim	482	-	-	-

110100	Governador Jorge Teixeira	7	-	9	1
110110	Itapuã do Oeste	86	-	173	-
110120	Ministro Andreazza		-	5	-
110130	Mirante da Serra	136	-	4	-
110140	Monte Negro	10	3	58	-
110143	Nova União	5	-	2	-
110145	Parecis	-	37	64	-
110146	Pimenteiras do Oeste	4	-	18	-
110147	Primavera de Rondônia	1	5	135	106
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	23	-
110149	São Francisco do Guaporé	8	-	89	-
110150	Seringueiras	14	-	-	-
110155	Teixeirópolis	-	-	-	-
110160	Theobroma	5	3	28	6
110170	Urupá	32	-	1	-
110175	Vale do Anari	21	-	38	-
110180	Vale do Paraíso	1	-	16	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 15 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2020.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

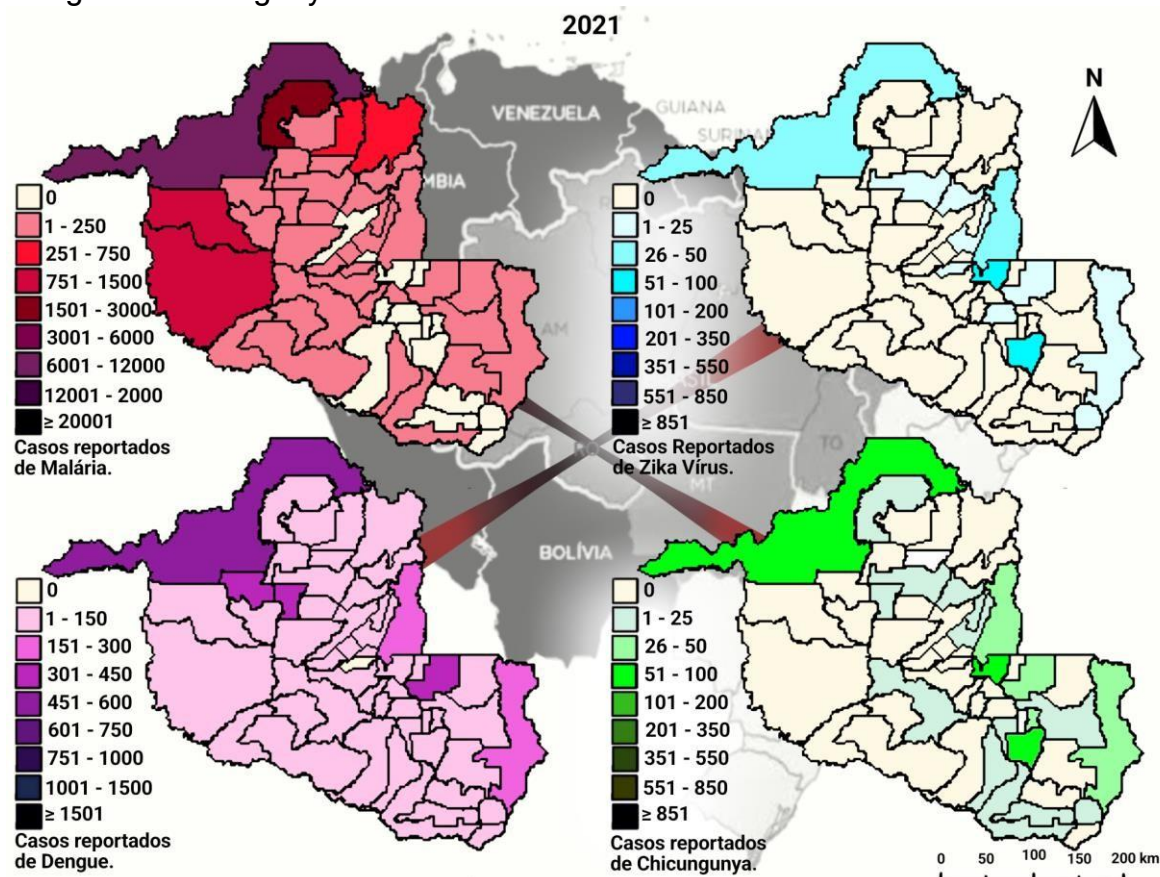
Tabela 11 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2021.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	6	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	-	-	34	-
110002	Ariquemes	173	8	82	9
110003	Cabixi	-	-	2	-
110004	Cacoal	8	18	306	24
110005	Cerejeiras	-	-	10	4
110006	Colorado do Oeste	-	4	28	16
110007	Corumbiara	-	-	2	-
110008	Costa Marques	217	-	37	-
110009	Espigão D'Oeste	164	-	28	-
110010	Guajará-Mirim	1416	-	102	-
110011	Jaru	-	-	107	-
110012	Ji-Paraná	6	44	282	48
110013	Machadinho D'Oeste	402	-	64	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	1	-	88	-
110015	Ouro Preto do Oeste	2	1	7	1
110018	Pimenta Bueno	2	-	149	1
110020	Porto Velho	7776	50	527	67
110025	Presidente Médici	-	87	146	102
110026	Rio Crespo	30	-	32	-
110028	Rolim de Moura	-	2	31	-
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	-	12	2
110030	Vilhena	3	12	210	37
110032	São Miguel do Guaporé	2	-	40	1
110033	Nova Mamoré	781	-	11	-
110034	Alvorada D'Oeste	2	-	1	-
110037	Alto Alegre dos Parecis	2	-	25	1
110040	Alto Paraíso	117	-	32	-
110045	Buritis	6	-	318	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	-	16	-
110060	Cacaulândia	2	-	6	-
110070	Campo Novo de Rondônia	12	-	144	-
110080	Candeias do Jamari	2370	-	19	1
110090	Castanheiras	1	-	43	-
110092	Chupinguaia	4	-	94	-
110094	Cujubim	503	-	34	-

110100	Governador Jorge Teixeira	2	-	2	-
110110	Itapuã do Oeste	209	-	126	-
110120	Ministro Andreazza	-	-	35	-
110130	Mirante da Serra	96	-	445	-
110140	Monte Negro	24	-	-	2
110143	Nova União	4	-	2	-
110145	Parecis	-	65	144	2
110146	Pimenteiras do Oeste	4	-	1	2
110147	Primavera de Rondônia	-	-	54	2
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	5	-
110149	São Francisco do Guaporé	19	-	68	-
110150	Seringueiras	12	-	120	-
110155	Teixeirópolis	-	-	17	-
110160	Theobroma	5	1	4	1
110170	Urupá	8	2	36	-
110175	Vale do Anari	11	-	3	6
110180	Vale do Paraíso	1	-	8	-

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 16 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2021.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

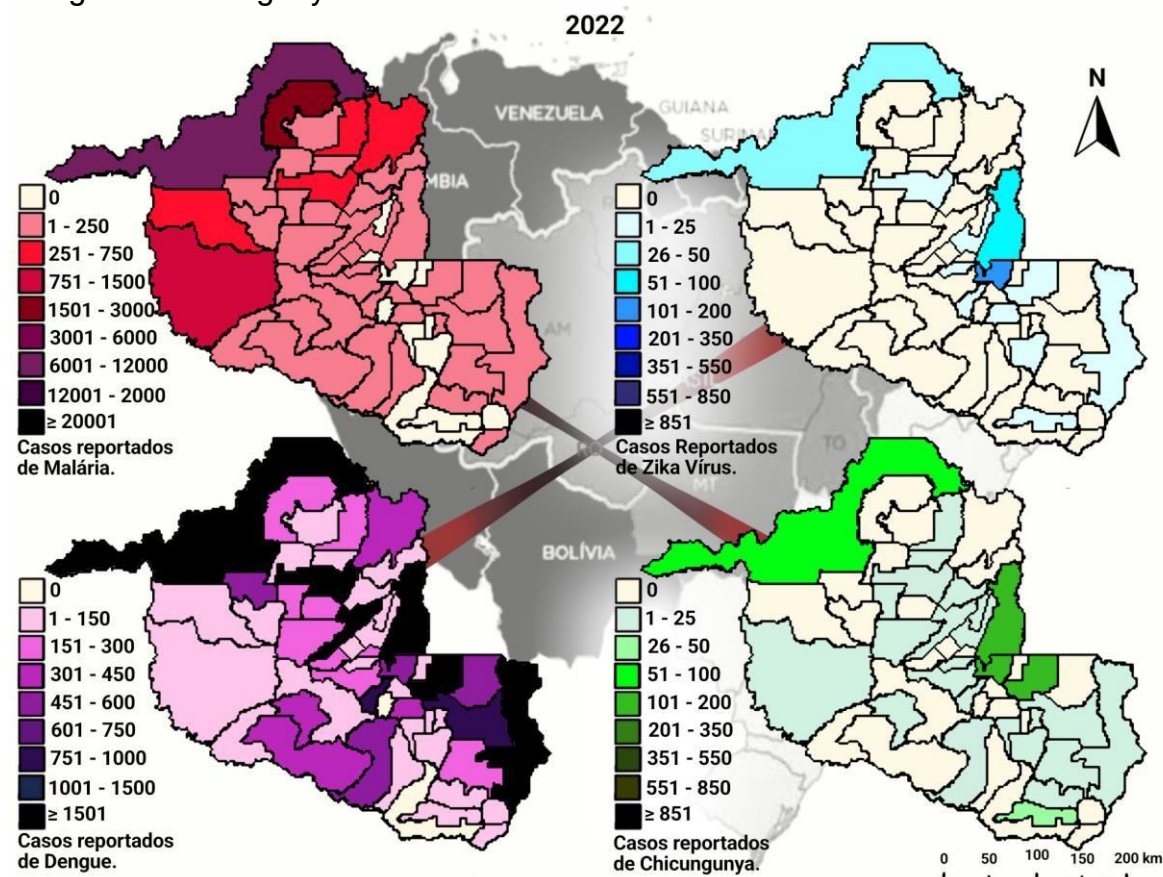
Tabela 12 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2022.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	1	-	-	-
110000	NULO	13	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	3	-	523	4
110002	Ariquemes	346	8	2588	7
110003	Cabixi	2		39	-
110004	Cacoal	7	16	2357	110
110005	Cerejeiras	-	14	58	31
110006	Colorado do Oeste	-	-	5	-
110007	Corumbiara	2	-	4	1
110008	Costa Marques	97	-	55	-
110009	Espigão D'Oeste	136	-	493	-
110010	Guajará-Mirim	1335	-	105	2
110011	Jaru	2	-	1612	1
110012	Ji-Paraná	3	100	3054	118
110013	Machadinho D'Oeste	386	-	429	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	6	1	882	1
110015	Ouro Preto do Oeste	1	5	62	15
110018	Pimenta Bueno	1	-	752	3
110020	Porto Velho	7269	45	3920	65
110025	Presidente Médici	-	108	497	120
110026	Rio Crespo	71	-	32	1
110028	Rolim de Moura	1	1	349	-
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	-	131	1
110030	Vilhena	16	12	1657	17
110032	São Miguel do Guaporé	2	-	98	-
110033	Nova Mamoré	400	-	129	-
110034	Alvorada D'Oeste	1	-	191	1
110037	Alto Alegre dos Parecis	4	-	44	-
110040	Alto Paraíso	133	-	111	-
110045	Buritis	12	-	501	-
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	-	-	-
110060	Cacaulândia	4	-	156	-
110070	Campo Novo de Rondônia	9	-	95	-
110080	Candeias do Jamari	1772	-	162	-
110090	Castanheiras	5	-	51	-
110092	Chupinguaia	1	-	178	10
110094	Cujubim	244	-	194	1

110100	Governador Jorge Teixeira	3	-	169	1
110110	Itapuã do Oeste	154	-	50	-
110120	Ministro Andreazza	-	-	60	-
110130	Mirante da Serra	15	-	153	-
110140	Monte Negro	8	-	172	1
110143	Nova União	1	-	20	-
110145	Parecis	-	3	16	2
110146	Pimenteiras do Oeste	-	-	-	-
110147	Primavera de Rondônia	1	-	23	19
110148	São Felipe D'Oeste	-	-	139	-
110149	São Francisco do Guaporé	1	-	352	-
110150	Seringueiras	3	-	580	2
110155	Teixeirópolis	-	-	158	-
110160	Theobroma	6	-	29	2
110170	Urupá	1	2	49	2
110175	Vale do Anari	51	-	33	-
110180	Vale do Paraíso	-	-	150	6

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 17 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2022.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

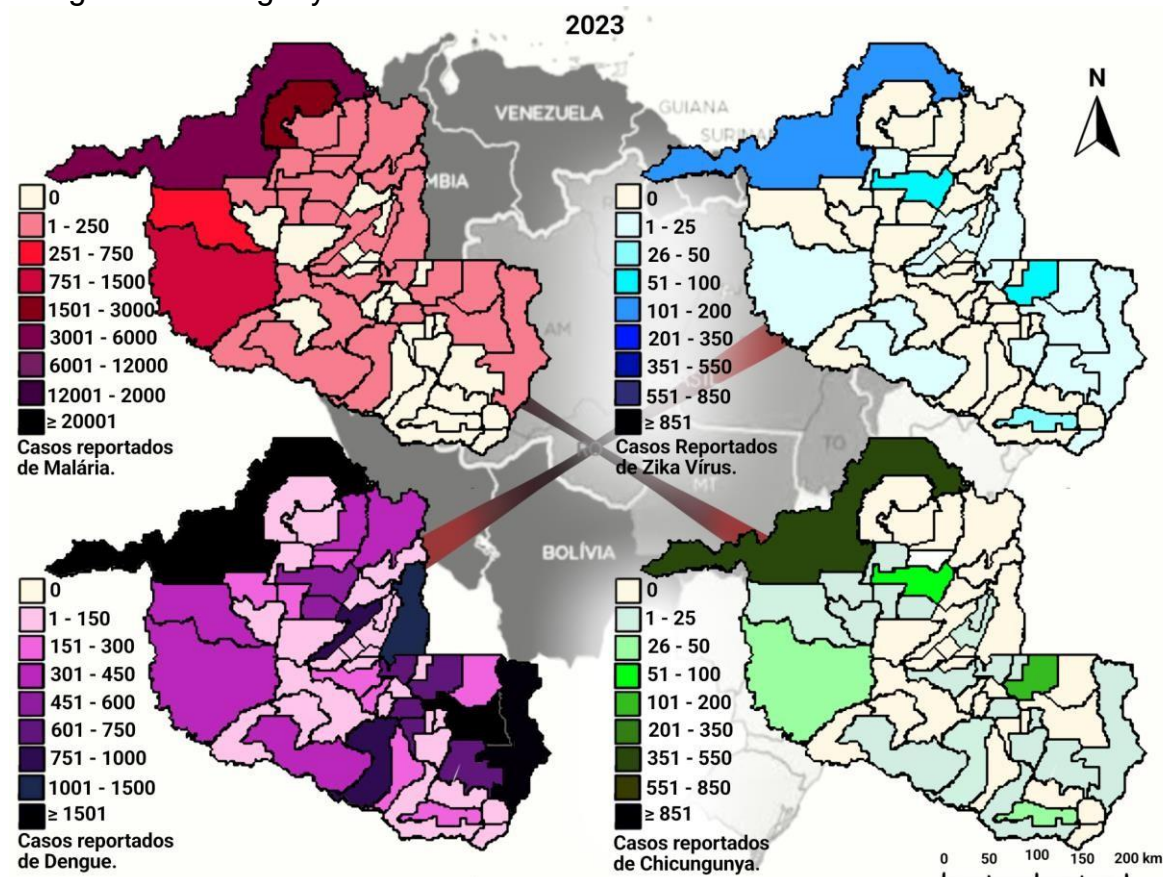
Tabela 13 – Distribuição por Município de Rondônia do Número de Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2023.

Código IBGE	Município	Malária	Zika	Dengue	Chikungunya
	OUTRO PAÍS	-	-	-	-
110000	NULO	2	-	-	-
110001	Alta Floresta D'Oeste	1	-	868	3
110002	Ariquemes	171	62	485	57
110003	Cabixi	-	1	101	-
110004	Cacoal	3	95	682	117
110005	Cerejeiras	-	29	236	34
110006	Colorado do Oeste	-	-	112	-
110007	Corumbiara	-	-	117	-
110008	Costa Marques	69	-	71	-
110009	Espigão D'Oeste	51	4	179	-
110010	Guajará-Mirim	751	4	344	2
110011	Jaru	2	3	809	-
110012	Ji-Paraná	1	4	1062	-
110013	Machadinho D'Oeste	222	-	437	-
110014	Nova Brasilândia D'Oeste	-	-	182	1
110015	Ouro Preto do Oeste	3	6	81	12
110018	Pimenta Bueno	2	2	1986	-
110020	Porto Velho	5317	127	2819	546
110025	Presidente Médici	2	18	621	18
110026	Rio Crespo	78	-	162	-
110028	Rolim de Moura	1	-	630	1
110029	Santa Luzia D'Oeste	-	-	419	-
110030	Vilhena	13	2	2215	9
110032	São Miguel do Guaporé	1	-	32	-
110033	Nova Mamoré	254	-	421	-
110034	Alvorada D'Oeste	3	-	244	1
110037	Alto Alegre dos Parecis	-	-	157	-
110040	Alto Paraíso	84	8	68	8
110045	Buritis	3	-	184	1
110050	Novo Horizonte do Oeste	-	-	33	-
110060	Cacaulândia	2	-	556	1
110070	Campo Novo de Rondônia	-	-	75	4
110080	Candeias do Jamari	1545	-	99	-
110090	Castanheiras	-	-	25	-
110092	Chupinguaia	-	3	694	3
110094	Cujubim	90	-	340	-

110100	Governador Jorge Teixeira	-	14	-
110110	Itapuã do Oeste	134	131	-
110120	Ministro Andreazza	-	30	1
110130	Mirante da Serra	1	111	-
110140	Monte Negro	7	206	1
110143	Nova União	-	9	-
110145	Parecis	-	83	25
110146	Pimenteiras do Oeste	-	59	2
110147	Primavera de Rondônia	-	114	48
110148	São Felipe D'Oeste	-	97	-
110149	São Francisco do Guaporé	4	354	1
110150	Seringueiras	-	72	-
110155	Teixeirópolis	-	30	-
110160	Theobroma	-	83	-
110170	Urupá	1	33	-
110175	Vale do Anari	34	94	-
110180	Vale do Paraíso	-	75	1

Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

Figura 18 – Distribuição por Município de Rondônia dos Casos de Malária, Zika, Dengue e Chikungunya em 2023.



Fonte: Dados extraídos das bases do SINAN e do SIVEP (AGEVISA, 2024).

3.6 REVISÃO SISTEMÁTICA

3.6.1 Estratégia de Pesquisa

Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo recomendações do PRISMA, para identificar estudos relevantes que relatassem a frequência, distribuição mundial, principais sintomas e diagnóstico para coinfeção entre malária e arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV e YFV). A pesquisa dos artigos foi feita por meio de bases de dados como PubMed, um sistema de análise e recuperação de literatura médica online, Google Acadêmico, Science Direct e Base de dados científicos online para estudos publicados até 30 de agosto de 2022.

A questão de pesquisa foi elaborada no formato PICO, onde P= Pacientes com malária e arboviroses; I= Plasmodium spp. e coinfectados com arboviroses (DENV, CHIKV, ZIKV, YFV); C= Pacientes sem coinfeção; e O= Frequência, distribuição mundial, sintomas e diagnóstico dos casos reportados de coinfeção. Dessa forma, as questões seguintes foram elaboradas: Há uma alta frequência e distribuição mundial da coinfeção entre malária e as arboviroses citadas na revisão? Se sim, quais sintomas são mais prevalentes na coinfeção dos casos comparados com uma monoinfeção; E, os principais métodos de diagnóstico utilizados são recomendados pela Organização Mundial de Saúde?

Em seguida, para a pesquisa os termos utilizados foram: ("Malaria" AND "Arbovirus infections" "Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Symptomatology"); ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Diagnostic techniques and Procedures"); ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Quick diagnosis units"); ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Dengue" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Yellow fever" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Chikungunya fever" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Zika virus infection" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "frequency"); ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Frequency").

3.6.2 Critérios de Seleção e Elegibilidade

Os títulos e resumos de todos os estudos foram avaliados quanto à

adequação. Estudos foram selecionados quando atendessem os seguintes critérios: (1) Artigo publicados em periódicos revisados com descrição da estratégia de amostra e tipo de estudo; (2) Estudos que incluíssem casos de coinfeção de malária e pacientes com arboviroses; (3) Levantamento realizados contendo sintomatologia, métodos de diagnóstico e descrição das espécies do patógeno; (4) Informação demográfica (crianças e/ ou adultos, continente/ país de residência/ frequência); (5) Os estudos foram incluídos independente da data de publicação até 30 de agosto de 2022.

O trabalho excluiu estudos realizados em não humanos, revisões, cartas, artigos de opinião, literatura cinza, bem como estudos que não tiveram resultados elucidados. Para verificar e excluir artigos duplicados, um gerenciador de referência foi utilizado „*EndNote Software*” (Versão X9). O risco de viés foi avaliado em cada artigo por dois revisores usando três avaliações do Instituto Joanna Briggs (JBI) lista de verificação e avaliações críticas para relato de caso e estudos seccionais de cruzamento analítico. Apenas trabalhos considerados com pontuação moderada (?50%), foram incluídos no estudo.

3.6.3 Extração de Dados

Os dados extraídos das publicações selecionadas incluíram: (i) Citação, (ii) Local/ Continente onde os estudos foram realizados, (iii) Desenho de estudo, (iv) Número de amostras, (v) Positivo para coinfeção, (vi) Idade, (vii) Sintomatologia, (viii) Teste diagnóstico, (ix) Observações. Todos os dados foram armazenados no Microsoft Excel ® 2020, e verificados por três pesquisadores.

3.6.4 Mapeamento de Frequência e Distribuição Global

As frequências e distribuições das coinfeções por malária e arboviroses foram somados, traçados no site de mapas disponível livre <<https://www.freeworldmaps.net>>, e, em seguida, diagramado usando „*IbisPaint X software*” (Versão 10.0.2).

3.6.5 Análise de Dados

Cada sintoma frequente para as doenças incluídas (Malária, Dengue, Zika, Chikungunya, e Febre amarela, bem como as coinfeções) que foram mencionadas nos estudos da revisão foram analisadas por meio de tabelas e referências cruzadas, com o objetivo de definir a sintomatologia mais citada entre os indivíduos, através do software Microsoft Excel® software (2020).

Posteriormente, os sintomas foram analisados por meio de Qui-quadrado e teste exato de Fisher, com o objetivo de determinar se existia um perfil distinto de sintomas durante a coinfeção. A Razão de Prevalência (PR), e respectivo intervalo de confiança, foram calculados para a ocorrência dos sintomas, com base no grupo controle. O tamanho de efeito (E.S) foi calculado usando a estatística W de Cohen, que considera um efeito insignificante para valores menores que 0,19, pequeno efeito para valores entre 0,20 e 0,49, efeito médio para valores entre 0,50 e 0,79, grande efeito para valores entre 0,80 e 1,29, e efeito muito grande para valores iguais ou superiores a 1,30. Todas as análises foram realizadas na versão R 4.2.217 e o nível de significância adotado foi de 5%.

Análise de classe latente (LCA) foi realizada para entender o perfil de sintomas. Trata-se de um procedimento estatístico que busca agrupar indivíduos de acordo com padrões semelhantes de resposta, em que as classes são formadas com maior homogeneidade de interesse e maior heterogeneidade interclasse. A escolha de número de classe foi feito por meio das estatísticas: Akaike Critério de Informação (AIC) e Bayesian Critério de Informação (BIC). Para testar a associação de classes latentes com os diferentes tipos de infecção, uma Regressão Logística Multinomial (OR) foi estimada como uma medida de efeito, e seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

3.6.6 Diagnóstico Sorológico para os Vírus Zika, Vírus Dengue e Vírus Chicungunha

Nesse estudo foram utilizados os testes rápidos ECO F IgG/IgM para o vírus da dengue e chikungunya, ECO F IgM para o vírus zika . Adicionalmente, foi realizado o teste do antígeno NS1 para dengue, utilizando o teste ECO F NS1. Os testes com uma sensibilidade de 99,2% e especificidade de 98,4%, e foram

armazenados entre 2 - 30°C antes das análises. As análises foram realizadas seguindo as instruções do fabricante.

Resumidamente, 10µL de amostra sorológica, em temperatura ambiente, foram transferidos com o auxílio de uma pipeta descartável disponibilizada pelo kit para um poço específico para amostra no dispositivo teste. Em seguida, três gotas da solução tampão foram adicionadas ao segundo poço do dispositivo. Após quinze minutos de incubação, o dispositivo foi inserido no equipamento analítico ECO Reader F100 (ECO Diagnostica SD Biosensor, Brasil). O resultado foi visualizado na tela do equipamento após dois minutos, liberado como positivo ou negativo para as imunoglobulinas avaliadas.

Para a pesquisa do antígeno NS1 de dengue nas amostras, o procedimento foi realizado. No entanto, o volume de amostra utilizada foi de 100µL. O resultado também era liberado como positivo ou negativo para a presença do antígeno.

3.6.7 Análise Estatística

A análise estatística que será realizada utilizando o programa BioEstat 5.3 statistical software. A diferença entre os grupos maláricos e não maláricos serão realizadas utilizando o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney utilizado para dados não paramétricos e ou amostras independentes. Para a correlação entre os grupos estudados em que as amostras são não paramétricas testes como o Kruskal- Wallis, seguido de teste de Dunn, podem ser performados para análise de variância. O nível de significância adotado será de 95%.

4. RESULTADOS

Em cumprimento ao objetivo específico um, foi realizada uma revisão sistemática e submetida a revista: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Versão impressa ISSN: 0074-0276 Versão on-line ISSN: 1678-8060; ambas com Qualis A4; Fator de Impacto 2.747), Manuscript ID: MIOC-2024-0015.R1, submetido em 19 de abril de 2024, conforme ANEXO I.

4.1 Positividade de Anticorpos Contra os Vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em Amostras de Indivíduos Residentes no Município de Porto Velho, Estado de Rondônia.

Os resultados obtidos foram organizados na Tabela 1, devidamente segregados por faixa etária, sexo, e resultado imunobiológico positivo obtido, conforme segue abaixo. Dentre as 300 amostras utilizadas na avaliação de anticorpos IgM, 4 (1,33%) amostras foram positivas para o vírus da dengue, 8 (2,67%) para vírus chikungunya e 1 (0,33%) para o vírus zika. Com relação a IgG, a positividade foi de 234 (78%) para o vírus dengue e 147(49%) para vírus chikungunya. A positividade do antígeno NS1 para dengue foi de 8 (2,67%) amostras. Houve positividade em ambos os sexos, exceto IgM para o vírus da zika em relação ao sexo masculino. Com relação a faixa etária observa-se uma maior positividade para IgG entre 15-40 anos, seguido do grupo entre 41-60 anos.

Tabela 14 - Resultado da Positividade de Anticorpos IgM e IgG, para os Vírus da dengue, Chikungunya e Zika nas 300 Amostras Sorológicas Analisadas

Variáveis	Dengue		Chikungunya		Zika	Dengue
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	NS1
(n)	4/296	234/66	8/292	147/153	1/299	8/292
Sexo						
Homem	(1/299)	(114/186)	(2/298)	(74/226)	-	(4/296)
Mulher	(3/297)	(120/180)	(6/294)	(73/227)	(1/299)	(4/296)
Idade						
0-14	1	9	-	13	-	2
15-40	2	180	5	115	1	5
41-60	1	41	3	17	-	1
>60	-	4	-	2	-	-

4.2 Frequência da Coinfecção do Vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em Amostras Positivas para *Plasmodium vivax*.

Como sumarizado na tabela 2, a coinfecção entre malária e arboviroses foi presente em 3 (37,5%) das amostras positivas para chikungunya na pesquisa de anticorpos IgM. Foi possível observar o contato prévio dos indivíduos maláricos com o vírus da dengue e chikungunya, por meio da avaliação da imunoglobulina IgG em 80 (34,18%) e 43 (29,25%) das amostras respectivamente. A positividade

do teste de antígeno NS1 para dengue não foi constatada no grupo malárico, assim como no teste de anticorpo IgM dengue e zika.

Tabela 15 - Frequência Encontrada da Co-circulação entre Malária pelo *P.vivax* e Arboviroses.

Variáveis	Dengue		Chikungunya		Zika	NS1
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	Dengue
Malárico n= 120	-	80	3	43	-	-
Não Malárico n=180	4	174	5	104	1	8

5. DISCUSSÃO

Há muitos indivíduos que não apresentem manifestações de infecções por arbovírus, no entanto a presença do vetor pode facilitar a circulação dos vírus e potencializar o quadro clínico nos pacientes com malária. Dentre as infecções investigadas neste estudo, a única vacina amplamente disponível é a Febre Amarela (SOUZA, 2019), motivo pelo qual, as ações de prevenção e controle, ainda devem ser a principal forma de combate as doenças aqui investigadas. Nossos resultados, oferecem subsídios para afirmar que a coinfeção malária- arboviroses é uma possibilidade real e que pode ocorrer com mais frequência na medida que os fatores ambientais e geográficos, tais como: exposição, vulnerabilidades socio-culturais, nutricionais, e sanitários também contribuem para o aumento da circulação dos vírus e parasitos, que favoreçam a manutenção do ciclo de vida e coexistência dos agentes etiológicos (SATTENSPIEL, 2001; BOOTH, 2018; WANGDI, 2019; e ALMEIDA, 2020).

Já a respeito dos testes utilizados ainda na tabela 1, pode-se observar que do universo de 293 exames sorológicos aplicados 3 positivaram para o segmento Ns1 (dengue), 3 para a imunoglobulina M (IgM), 5 para imunoglobulina M e G (IgM+IgG) e a ampla maioria detectou 282 imunoglobulina G (IgG). Entretanto é necessário ressaltar que o IgM positivo é possível deduzir que este indivíduo foi exposto e está na fase ativa da doença, havendo a possibilidade do agente etiológico ainda estar presente nele, naquele momento, por outro lado, já o IgG positivo indica que foram detectados anticorpos do tipo imunoglobulina de classe G circulantes no indivíduo testado, o que pode indicar que o referido indivíduo está

na fase crônica e/ou convalescente, muito embora possa ter tido contato com agente etiológico da doença em algum momento da vida, sendo que para algumas doenças, esses tipos de anticorpos funcionam como uma proteção em caso de futuro novo contato (SCHUELER, 2022).

Todos os indivíduos a Tabela 2 possuem malária, e o diagnóstico diferencial para *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* foi realizado, além de serem segregados para cada grupo de coinfeção, 2 ou mais agentes patológicos, pelo sexo e por 4 segmentos de idade, quais sejam 0-14/15-40/41-60/>60, desta forma pode-se aferir as seguintes constatações no que diz respeito aos 160 indivíduos que tiveram identificados os parâmetros acima listados. Sexo, 86 são homens, enquanto 74 são mulheres, a tendência de maioria masculina foi observada em 4 dos 6 grupos de coinfeções estudados: dengue-*P. vivax*; dengue-*P. falciparum*; Chikungunya-*P. vivax*; dengue-Chikungunya-*P. vivax*; ou seja, todos os grupos de *P. vivax*, por outro lado 1 dos 3 *P. falciparum*, apresentam maioria feminina dengue-Chikungunya-*P. falciparum*, o outro remanescente Chikungunya-*P. falciparum* apresenta um equilíbrio entre a incidência em relação ao sexo.

Desta forma, os estudos observacionais descritivos presentes nesta revisão bibliográfica, os quais predominam os relatos de casos clínicos, por estarem mais próximas das informações de cada prontuário de cada paciente, acabam descrevendo a idade e sexo dos indivíduos portadores da coinfeção malária-dengue. Assim, poderíamos distribuir os casos dentre as mesmas faixas etárias apresentadas para efeito de comparação 0-14/15-40/41-60/>60, além de segregar por sexo. Porém, qualquer caso clínico publicado, é selecionado descrito geralmente com base em critérios específicos, como a gravidade da doença ou a presença de sintomas específicos, podendo levar a uma seleção enviesada de pacientes e, portanto, não sendo representativo da população em geral, diferente da visão abordada pelos demais estudos epidemiológicos descritivos. (BARRETO, 2008; BARRADAS BARATA, 2013; MERCHÁN-HAMANN, 2021)

Em se tratando das faixas etárias, quando se considera o total dos 160 coinfectados podemos verificar a positividade permanece na faixa etária entre 15 e 40 anos, independente da co-circulação analisada de forma apartada. Nesta faixa etária encontram-se indivíduos potencialmente pertencentes a população

economicamente ativa (NEPAL, 2014). Obviamente quanto mais expostos ao convívio mutuo, hospedeiros e agentes etiológicos, há maior possibilidade de ocorrer episódios de contaminação, bem como propiciar a pressão evolutiva, tanto por parte dos hospedeiros vertebrados e invertebrados, sem esquecer dos agentes causais, o que pode gerar adaptações diversas, seja uma mudança de hábito, como a observada um mosquito hematógago pelo ato de não pousar nas paredes impregnadas com inseticida, ou mesmo a refratariedade de um plasmódio adeterminado antimalárico. Não obstante, a profusão dos fatores sociais, culturais, ambientais, sanitários, e até políticos no qual estão imersas a maioria das áreas tropicais do planeta, falcitam o acometimento da parasitose bem como o das arboviroses, mesmo porque o simples fato do acometimento a um indivíduo não o impede a adquirir simultaneamente uma ou mais arbovirose (SATTENSPIEL, 2001; BOOTH, 2018; WANGDI, 2019).

Os sintomas similares dificultam o diagnóstico clínico do portador da coninfecção, há sempre a possibilidade de modulação da resposta à doença conforme a higidez do doente, o que pode em alguns casos deixar os exames clínicos mais difíceis, daí a necessidade de implementação de condutas que pressoponham a realização de diagnósticos laboratoriais de triagem ou diferenciais aliados aos confirmatórios para diminuir o tempo de recuperação dos doentes. As zonas endêmicas das antroponoses descritas acima estão localizadas em países em desenvolvimento, este fato pode trazer um desavio para a disponibilidade adequada e oportuna dos exames laboratoriais para a população em risco, uma vez que a estrutura requerida para alguns testes ainda prescinde de considerável investimento em pessoal, equipamentos, estrutura física laboratorial, além dos insumos consumidos durante os testes, como reagentes ou kits (SATTENSPIEL, 2001; BOOTH, 2018; WANGDI, 2019). O *Plasmodium* spp. e os arbovírus aqui investigados são desafiados a prosperar apesar dos fatores imunológicos envolvidos na interação parasita-hospedeiro, que são intrinsecamente permeados pela variabilidade genética do hospedeiro humano (IDOKO et al 2015). Apesar de toda essa variedade e seus consequentes possíveis desfechos, curiosamente, não pudemos observar sintomas e/ou manifestações clínicas importantes que pudessem ser nomeados como patognomônicos em pacientes com malária concomitante e doenças arbovirais. Aliás, nessas doenças infecciosas, as cascatas

de citocinas pró-inflamatórias, durante as coinfeções, desempenham um papel crucial na gravidade dos sintomas (KINIMI et al., 2018).

Por outro lado, e em detrimento do considerável aumento ocorrido no volume global da produção científica de determinados países em desenvolvimento, na América Latina durante a década de 2005 a 2015, a quantidade de publicações observadas na Ásia, em especial Índia e China, ainda é muito maior que a apresentada pelos demais países em desenvolvimento, desta forma, e traçando um paralelo com a maior quantidade de registros da coinfeção malária e arbovirose observada no continente asiático, que pode refletir seu maior contingente populacional, o melhor preparo de sua estrutura de saúde, incluso a de diagnóstico, ou simples exposição da falta de estrutura das demais regiões endêmicas ao lidar com os eventuais detecção e registro das ocorrências destes eventos de coinfeção (WANGDI, 2019; ROSA, 2020; e GOMEZ VELASCO, 2022).

A co-circulação de malária por *Plasmodium vivax* e arboviroses é um problema de saúde pública que afeta diversas regiões do mundo, especialmente nas áreas tropicais e subtropicais, muito ocasionada pela coexistência de seus respectivos agentes etiológicos. Neste estudo, descrevemos o perfil dessa co-circulação destas doenças no município de Porto Velho, Estado de Rondônia, área endêmica da Amazônia Ocidental brasileira. Por meio de uma revisão sistemática, identificamos os principais fatores de risco, os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da coinfeção malária e arboviroses.

Em seguida, foi realizado um estudo transversal com residentes na área de estudo, para avaliar a circulação dos vírus da dengue, zika e chikungunya, utilizando o teste rápido ECO F Dengue, ChikV, Zika IgG/IgM. Neste sentido, a frequência da coinfeção pelo vírus da dengue, zika e chikungunya em amostras positivas para *Plasmodium vivax* foi determinada utilizando o „padrão ouro“, a gota espessa. Os resultados mostraram que a co-circulação dos agentes etiológicos da malária e das arboviroses, propiciam a coinfeção destas doenças na região estudada, apesar das prevalências variáveis de acordo com o vírus e o período analisado. Finalmente, a co-circulação representa um desafio, seja no diagnóstico, ou para melhorar o tratamento dos pacientes, ou ainda para minimizar o risco das prováveis complicações e óbitos destas prováveis coinfeções. O ELISA IgM/IgG é o

protocolo diagnóstico mais utilizado para detecção de arbovírus. Entretanto, esses testes sorológicos não definem a infecção atual, apenas indicam sua circulação em regiões endêmicas (BHAGAT et al., 2014.). A maioria dos artigos descreve que a investigação de arbovírus normalmente segue a investigação do *Plasmodium* spp.. Também foi utilizado o teste de detecção do antígeno DENV NS1 por ELISA, bem como o RT-PCR para todos os demais arbovírus (ONYEDIBE et al., 2018). No entanto, esses protocolos não são observados na maioria dos estudos. As limitações dos testes sorológicos na detecção de anticorpos contra arbovírus devem ser consideradas, uma vez que a soroconversão leva em média de 6 a 10 dias (KANYAWASAM et al., 2023).

Finalmente, é necessário implementar medidas de vigilância integrada, prevenção e controle das doenças transmitidas por vetores na Amazônia Ocidental brasileira. O cenário atual de coinfecção entre Malária e as arboviroses ainda carecem de estudos mais amplos, exigindo políticas de saúde pública eficientes e investimentos em educação em saúde. O objetivo final é mitigar essas doenças e melhorar a qualidade de vida da população.

6. CONCLUSÕES

- 1- A revisão sistemática demonstrou que a coinfecção e cocirculação entre *Plasmodium* spp. e arbovírus são encontrados predominantemente em países tropicais e subtropicais, onde as condições socioambientais as condições sanitárias favorecem a transmissão. A revisão dos programas de vacinação contra a Febre Amarela é crucial no controle desta arbovirose. Os protocolos relacionados aos sintomas e ao diagnóstico precisam ser redefinidos para distinguir a coinfecção da cocirculação, exigindo testes moleculares. Portanto, o cenário atual de coinfecção entre Malária e as arboviroses ainda carecem de estudos mais amplos, exigindo políticas de saúde pública eficientes e investimentos em educação em saúde. O objetivo final é mitigar essas doenças e melhorar a qualidade de vida da população.
- 2- Os vírus Dengue, Zika e Chikungunya circulam no município de Porto Velho.
- 3- A co-circulação entre indivíduos infectados com *P. vivax* foi observada apenas para os vírus Chikungunya e Dengue na população investigada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, L. S. COTA, A. L. S. RODRIGUES, D. F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. *Ciência e saúde coletiva* 25 (10), 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.30712018>>. Acesso em: 21/06/2023.
- ALTHAUS, T. THAIPADUNGPANIT, J. GREER, R. C. SWE, M. M. M. DITTRICH, S. PEERAWARANUN, P. SMIT, P. W. WANGRANGSIMAKUL, T. BLACKSELL, S. WINCHELL, J. M. DIAZ, M. H. DAY, N. P.J. SMITHUIS, F. TURNER, P. LUBELL, Y. Causes of fever in primary care in Southeast Asia and the performance of C-reactive protein in discriminating bacterial from viral pathogens. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 96, Pages 334-342, ISSN 1201-9712, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.016> ou <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220303222>>. Acesso em: 12/04/2023.
- AMIR, A. CHEONG, F. W. de SILVA, J. R., LIEW, J. W. K., LAU Y. L. *Plasmodium knowlesi* malaria: current research perspectives. *Infect Drug Resist*, 11:1145- 1155. 2018. PMID: 30127631; PMCID: PMC6089103. Disponível em: <doi: 10.2147/IDR.S148664 ou <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089103/>>. Acesso em: 21/06/2023.
- AUBRY, M. et al. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion*. 2016 Jan; 56(1):33-40.
- BHAGAT, M. KANHERE, S. et al. Concurrent malaria and dengue fever: a need for rapid diagnostic methods. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. India, 2014;3(1): 446-448
- BARRADAS BARATA, R. Epidemiologia e políticas públicas *Epidemiology and public policies*. *Rev Brasileira de Epidemiologia*, 16(1): 3-17, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rbepid/v16n1/1415-790X-rbepid-16-01-0003.pdf>. Acesso em: 21/06/2023.
- BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*, v. 22, n. 64, p. 53-72, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/7FKpQj7MLZ7WbcGtfccxZrd/#>>. Acesso em: 21/06/2023.

BOOTH, M. Chapter Three - Climate Change and the Neglected Tropical Diseases, Editor(s): D. Rollinson, J.R. Stothard, Advances in Parasitology, Academic Press, Volume 100, 2018, Pages 39-126, ISSN 0065-308X, ISBN 9780128151693. Disponível em <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2018.02.001> ou <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X18300046>. Acesso em 23/05/2023.

BRASIL, P. et al. Outbreak of human malaria caused by Plasmodium simium in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. Lancet Glob Health, 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30333-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30333-9) ou https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/24917/ricardoL2_oliveira_et al_IOC_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Sanitária sobre O Transporte de Material Biológico Humano para Fins de Diagnóstico Clínico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Malária 2020. Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS. Ministério da Saúde. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. DESAFIOS E PERSPECTIVAS - RELATÓRIO DE GESTÃO 2019/2020. Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS. Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - 2. ed. atual. - Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 84 p: il. ISBN 978-65-5993-096-8. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/malaria/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.pdf/@@download/file/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.pdf. Acesso em 01/03/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Febre amarela: sintomas, transmissão e prevenção. Rio de Janeiro: IOC Fiocruz, 2022. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em: 25/02/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Portal da Saúde. Saúde de A-Z. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>. Acesso em: 25/12/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. SIVEP - MALÁRIA Notificação de Casos. Disponível em: <http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp>. Acesso em: 20/04/2023.

CAVASINI, C. E. et al. Plasmodium vivax infection among Duffy antigen-negative individuals from the Brazilian Amazon region: an exception? Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2007.

Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC). Chikungunya visão global. Tópicos de doenças Infecciosas. Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 26 2023. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>>. Acesso em 01/03/2023.

Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC). Visão geral da dengue no mundo. Tópicos de doenças Infecciosas. Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 2023. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>>. Acesso em 01/03/2023.

Centers For Disease Control And Prevention (CDC). Malaria - Estudo de Caso. Divisão de Doenças Parasitárias (United States). 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>>. Acesso em 01/03/2023.

CHAGAS, C. Prophylaxia do Impaludismo. Typ. Besnard Freres, Rio de Janeiro, 1905. Digitalização - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, 1981 <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53423>>. Acesso em 01/03/2023.

Cidades - Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://plataforma.saude.gov.br/cidades/>>. Acesso em: 04/04/2024.

DAGEN, M. Chapter 1 - History of malaria and its treatment - Antimalarial Agents. Editor(s): Graham L. Patrick, Elsevier, 2020. Pages 1-48. ISBN 9780081012109. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101210-9.00001-9>> ou <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081012109000019>>. Acesso em: 21/06/2023.

FERNANDES, A. F. A. Instrumentação para Testes de Diagnóstico Rápido da Malária. UC - Dissertações de Mestrado. UNIVERSIDADE DE COIMBRA, Coimbra, 2018.

- FRANÇA, C. C. T. et al. Malaria: historical aspects and chemotherapy. Assuntos gerais, Química Nova, 31 (5), 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500060>> ou <https://www.scielo.br/j/qn/a/SMXmZdpnmMxXsGQpztSCpTS/?lang=pt#>>. Acesso em: 21/06/2023.
- FRANCO, O. HISTÓRIA DA FEBRE-AMARELA NO BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Endemias Rurais. Rio de Janeiro, 1969. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0110historia_febre.pdf>. Acesso em: 01/03/2023.
- GOMEZ VELASCO, N. Y. AYALA MONTOYA, L. f. GOMEZ VELASCO, N. S. Panoramas de producción y redes de colaboración científica. Indicadores y comparativos. Suramérica y otros países. Rev.hist.educ.latinoam., v. 24, n. 39, p. 107-126. Tunja, 2022. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-72382022000200107&lng=en&nrm=iso> ou <https://doi.org/10.19053/01227238.15690>>. Acesso em: 01/07/2023.
- IDOKO, M. O. et al. Prevalence of dengue virus and malaria in patients with febrile complaints in Kaduna Metropolis, Nigeria. British Microbiology Research Journal. 2015;8(1): 343-347
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Portal Cidades, 2023. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ro/porto-velho>>. Acesso em: 24/05/2023.
- International Association for Medical Assistance to Travellers (IAMAT). Yellow Fever. International Association for Medical Assistance to Travellers (IAMAT), 2020. Disponível em: <<https://www.iamat.org/risks/yellow-fever?gclid=COucoYKegdICFUhahgod-TIJRQ#>>. Acesso em 01/03/2023.
- KARIYAWASAM, R. et al. A dengue vaccine whirlwind update. Ther Adv Infect Dis. 2023 Apr 20;10:20499361231167274
- KINIMI. E, et al. Serological evidence of chikungunya and malaria co-infection among febrile patients seeking health care in Karagwe district, Tanzania. Tanzania Journal of Health Research. 2018; 20(4): 1-8.
- LAVEZZO, L. C. et al. Arboviruses in blood donors: a study in the Amazon region and in a small city with a dengue outbreak. British Blood Transfusion Society, Transfusion Medicine, 2010.
- LICÍNIO, C. O. L.; AYRES, F. M. The use of real time PCR for arboviruses diagnostics: integrative review. Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, v. 57, 2021. Disponível em: <https://www.jbpml.org.br/wp-content/uploads/2021/11/pt_v57e2882021.pdf>. Acesso em 01/07/2023.

LOPES, G. O Feroz Mosquito Africano no Brasil: o Anopheles gambiae entre o silêncio e a sua erradicação (1930-1940). Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2020.

Malária - Brasil no Tableau Public. Brasília, 2024 Disponível em: <<https://.com/app/profile/mal.ria.brasil/vizzes>>. Acesso em: 07/03/2024.

MERCHÁN-HAMANN, E. TAUIL, P. L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, v. 30, n. 1, p. e2018126, 2021. Disponível em: <>>. Acesso em: 26/06/2023.

MIRACELMA DE ASSUNÇÃO, P. A., et al. Microscopia Versus Teste Rápido na Avaliação da Malária em Ratos e Humanos Infectados. Vigilância em Saúde: Ações de Promoção, Diagnóstico e Tratamento - 6º CONGRESSO INTERNACIONAL EM SAÚDE; 2019.

MOOLA, S. et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020, (tradução nossa). Disponível em: <<https://synthesismanual.jbi.global>>. Acesso em 01/03/2023.

MOREIRA, A J., Breve estudo sobre a etiologia da malária. DISSERTAÇÃO INAUGURAL APRESENTADA À ESCOLA MEDICO-CIRURGICA. Typographia Gandra. Porto, 1890. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/10216/17477>>. Acesso em: 01/03/2023.

NEPAL. National Planning Commission Secretariat Central, Bureau of Statistics. Population Monograph of Nepal, Economic Demography Vol 3 - ISBN : 978-9937- 2-8973-3. Kathmandu, 2014. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/37236054/Nepal_Population_Monograph_Volume3-libre.pdf?1428434872=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DNepal_population_monograph_2014_volume_3.pdf&Expires=1690482547&Signature=NU5GyMSNfHojjYuyVV0ldRjRtKPbt7XAo5cVZ9umAg-FoWfM1e21yfWucx-y4yGSedVxpEbJGnF5cMfnFhH76~kaAl4TvpdqBGFvOz2RRRjRdTg-mqVu3Ahem5IUSqmk0btd6c~b4TR1RerX0T-Z1VyDcM66mT2EbosaHi2EUuh-nlqYe~DODLIZqz2TQcfGvLptThsLHGuqBWu6uG6dfKeiK4Kcli~8QOubHdByckv3a-dp3XDy~Q1Ges7CP-jr26Bd~eR7izelGklib65iZeDc6jRkAVaATmc-Js-8egX0vZP9mdzEiVCylbmkt6k-jJ5X59mw2ko9CwC5Tfm0Bg&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA#page=34>. Acesso em: 05/04/2023.

ONYEDIBE, K. et al. A cross sectional study of dengue virus infection in febrile patients presumptively diagnosed of malaria in Maiduguri and Jos plateau, Nigeria. Malawi Medical Journal. 2018;30 (4): 276-282

ORTIZ H O. Epidemiología de la malária, EPIET Scientific Coordinator Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, 2020.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS/PAHO). Febre Amarela. Tópicos. Organização Panamericana de Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/febre-amarela>>. Acesso em: 25/02/2023.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS/PAHO). Diagnóstico laboratorial de infecção pelo Vírus da Febre Amarela, 2022. Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-7134&alias=46876-diagnostico-laboratorial-de-infeccao-pelo-virus-da-febre-amarela&Itemid=270&lang=pt#:~:text=O%20diagn%C3%B3stico%20da%20febre%20amarela,o%20contexto%20epidemiol%C3%B3gico%20e%20cl%C3%ADnico>. Acesso em: 25/02/2023.

Pan American Health Organization (PAHO). Arbovirus Bulletin 2022. Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika in 2022. Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/annual-arbovirus-bulletin-2022.html>>. Acesso em: 01/03/2023.

RETIEF, F. CILLIERS, L. Periodic pyrexia and malaria in antiquity: HISTORY OF MEDICINE, South African Medical Journal, Volume 96, Número 8, 2006. Disponível em: <<https://journals.co.za/doi/abs/10.10520/EJC68802> ou <https://hdl.handle.net/10520/EJC68802>>. Acesso em: 21/05/2023.

ROSA, C. M. de SOUZA, P. A. R. da SILVA, J. M. Inovação em saúde e internet das coisas (IoT): Um panorama do desenvolvimento científico e tecnológico. Perspectivas em Ciência da Informação. 25 (03), 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pci/a/hsKV8qkqbCztFscHPPXBxRc/#> ou <https://doi.org/10.1590/1981-5344/3885>>. Acesso em: 21/01/2023.

SANTANA, V S. et al. Concurrent Dengue and Malaria in the Amazon Region. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 43 (5) Oct; 2010.

SANTOS E A. Frequency of Plasmodium vivax circumsporozoite protein genotypes in humans and anopheline mosquitoes in an endemic area of southeastern Pará State, Brazil. Repositório Digital do Instituto Evandro Chagas - SVS - MS. Belém, 2016.

SILVA, N M. et al. Vírus da dengue e zika: história epidemiológica, terapias potenciais e vacinas promissoras. Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. Trop. Med. Infectar. Dis. Lisboa. Portugal, 2020, 5 (4), 150. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/tropicalmed5040150>>. Acesso em: 20/02/2023.

SATTENSPIEL, L. Tropical Environments, Human Activities, and the Transmission of Infectious Diseases. YEARBOOK OF PHYSICAL ANTHROPOLOGY. Department of Anthropology, University of Missouri-Columbia, Columbia, Missouri 65211. 43:3-31 (2000) Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1096-8644\(2000\)43:31+%3C3::AID-AJPA2%3E3.0.CO;2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1096-8644(2000)43:31+%3C3::AID-AJPA2%3E3.0.CO;2-Z) ou [https://doi.org/10.1002/1096-8644\(2000\)43:31+%3C3::AID-AJPA2%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1096-8644(2000)43:31+%3C3::AID-AJPA2%3E3.0.CO;2-Z)>. Acesso em: 26/05/2023.

Secretaria de Estado do Planejamento, Orçamento e Gestão (SEPOG). Observatório SEPOG. Porto Velho. Disponível em: <<http://observatorio.sepog.ro.gov.br/Uploads/IndicadoresMunicipais/2015/Porto%20Velho.pdf>>. Acesso em: 10/05/2023.

Secretaria de Estado da Saúde (SESAU). PLANO ESTADUAL DE SAÚDE DE RONDÔNIA PES/RO. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/11/RO.pdf>>. Acesso em: 20/12/2023.

SOUSA, Á. Estatística, estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e planejamento do sistema de saúde. Correio dos Açores, 2019 Disponível em: <https://repositorio.uac.pt/bitstream/10400.3/5362/1/Sousa_07%20nov%202019.pdf>. Acesso em: 14/06/2023.

SOUZA, T. M. L. Olhar contemporâneo ao problema secular das arboviroses no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz (Textos para Discussão; n. 37), 2019. 38 p. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/11/PJSSaudeAmanha_Texto0037_v02.pdf>. Acesso em: 16/05/2023.

SCHUELER, P. O que é IgG e IgM? Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1739-o-que-e-igg-e-igm>>. Acesso em: 14/06/2023.

TELLEZ, I. The ill returnee from Latin America (Invited Presentation) Febrile Illnesses [online]. 14th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Abstracts, International Journal of Infectious Diseases, e172, Mar. 2010, Disponível em: <DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.186>>. Acesso em: 25/02/2023.

VALLE, D. AEDES AEGYPTI: introdução aos aspectos científicos do vetor. Rio de Janeiro: IOC Fiocruz, 2013, 1 vídeo, MPEG-4, (2min27s), son., color.

VASCONCELOS, P F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas?. Rev Pan-Amaz Saude. V. 6, n. 2, p. 9-10, jun. Ananindeua, 2015. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000200001&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em: 25/02/2023.

VERAS, R P. et al. orgs. Epidemiologia: contextos e pluralidade [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 172 p. EpidemioLógica series, nº4. ISBN 85- 85676-54-X. Available from SciELO Books .

WANGDI, K., et al. Diversity of infectious aetiologies of acute undifferentiated febrile illnesses in south and Southeast Asia: a systematic review. (19) 577. BMC Infect Dis 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4185-y>>. Acesso em: 01/12/2022.

World Health Organization (WHO). Vector-borne diseases. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>>. Acesso em: 01/12/2022.

World Health Organization (WHO). Zika Vírus. Ficha Técnica. World Health Organization. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus?gclid=Cj0KCQiA9YugBhCZARIsAACXxeKpRsTvis2pvru5kxw4z_SS m9Hd LYr014JVDpj laf1heA1q7fHRv6YaAsZSEALw_wcB>. Acesso em: 08/12/2022.

World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2022. Geneva. World Health Organization. 2022; ISBN 978-92-4-006489-8. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>>. Acesso em: 08/12/2022.

World Health Organization (WHO). Dengue e dengue grave. Ficha Técnica. World Health Organization. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 20/02/2023.

World Health Organization (WHO). Chikungunya. Ficha Técnica. World Health Organization. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>>. Acesso em: 20/02/2023.

World Health Organization (WHO). Atualização da epidemiologia do zika - fevereiro de 2022. World Health Organization. 2022. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/zika/zika-epidemiology-update_february-2022_clean-version.pdf?sfvrsn=c4cec7b7_13&download=true>. Acesso em: 20/02/2023.

8. APÊNDICES E ANEXOS

- 8.1 Anexo I – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO**
“Worldwide distribution, symptoms and diagnosis of the
coinfections between malaria and arboviral diseases: a
systematic review” (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina
Tropical) 65
- 8.2 Anexo II – Parecer Consubstanciado CEP CEPEN/SESAU/RO**
nº5.236.111 115



Worldwide distribution, symptoms and diagnosis of the coinfections between malaria and arboviral diseases: a systematic review

Journal:	<i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i>
Manuscript ID	MIOC-2024-0015.R1
Manuscript Type:	Review
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Cerilo-Filho, Marcelo; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia Arouca, Marcelo de L.; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia; Universidade Federal Fluminense Medeiros, Estela dos S.; Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde de Jesus, Myrela C. S.; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia Sampaio, Marrara P.; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia Reis, Nathália F.; UFF, Departamento de Microbiologia e Parasitologia; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia Silva, José Rodrigo; Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Estatística e Ciências Atuariais Baptista, Andrea Regina; UFF, Departamento de Microbiologia e Parasitologia Storti-Melo, Luciane M.; Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde; Departamento de Biologia Machado, Ricardo Luiz; Universidade Federal Fluminense, Microbiologia e Parasitologia
Keyword:	Arbovirus Infections, Epidemiology, Plasmodium, Vector Borne Diseases
Theme:	Tropical Diseases, Parasitology, Microbiology, Epidemiology, Diagnostics

<https://mc04.manuscriptcentral.com/mioc-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/mioc-scielo>



Universidade
Federal
Fluminense

Universidade Federal Fluminense

Departamento de Microbiologia e Parasitologia

Instituto Biomédico – Centro de Investigação de Microrganismos

Niterói, Rio de Janeiro, Brazil.

Marcelo Cerilo-Filho, and Ricardo L. D. Machado

Phone: +55 79 9986-6085, and +55 21 99388-1070

E-mail: mcerilo@id.uff.br, and ricardomachado@id.uff.br

Niterói-RJ, April 19, 2024.

Dr. Marcelo Ferreira

Handling Editor

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

Manuscript ID MIOC-2024-0015 entitled "Worldwide distribution, symptoms and diagnosis of the coinfections between malaria and arboviruses: a systematic review"

Dear editor,

We would like to thank the reviewers for their excellent comments and suggestions in the manuscript. We performed a thorough review in the full text, and figures, following their recommendations and the journal guidelines. The considerations were important to improve the quality of manuscript. We provide in the next page a detailed list of responses. For a better understanding, we renumbered the questions and organized by reviewer. We have also shown the changes in the manuscript with the altered lines and paragraphs colored in yellow. Furthermore, we believe that this revised version is acceptable for publication in Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

Answers to reviewers:**Reviewer #1:****Question 1 - Introduction**

Page 4, line 38: The authors stated that there are no dengue vaccines available, however, as of 2024, two dengue vaccines are available to the population, them being Dengvaxia (Sanofi Pasteur), since 2022, and QDENG (Takeda), since 2023. This section of the introduction should be updated.

Answer 1 – The issue has been resolved. It is found in the page three, third paragraph of the introduction, line 78 to 80.

Question 2 - Discussion

Page 11, line 30: Regarding the two autochthonous coinfections in Europe: I have checked both papers (Serre et al, 2015 and Charrel et al, 2005) and neither transmission seems to be autochthonous, as they appear to have happened during trips to Central America and to Africa, and not in Europe. Therefore, the term autochthonous should be removed.

Answer 2 – The issue has been resolved. It is found in the page 10, fourth paragraph of the discussion, line 322 and 323.

Question 3 - Page 12, line 42: The authors suggest an obligatory Plasmodium spp. investigation in patients infected by arbovirus that present headache and skin rash. However, over 95% of symptomatic dengue cases present headache, while skin rash develops in over 50% of dengue, chikungunya and zika cases. Headache is also a common symptom in many other arboviral diseases endemic in Africa, such as West Nile fever, O'nyong nyong and Rift Valley fever. Additionally, malaria, dengue, chikungunya, zika and yellow fever infections occur in essentially all of Sub Saharan Africa, with frequent outbreaks in the Americas, the Middle East, Asia and Oceania. With that said, would it be feasible to enforce Plasmodium spp. investigation on every single case that presented headache and skin rash? That does not seem like a realistic suggestion to make. Furthermore, as the authors themselves mentioned, malaria diagnosis can often be inefficient, due to being either too costly, or requiring a certain degree of expertise. Not only that, but it can often result in false negatives. In that case,

1
2
3 would it still be viable (or reasonable) to perform the diagnosis through such unreliable
4 methods? I would suggest that these statements should be revised or modified.
5

6 **Answer 3** – The issue has been resolved. It is found in the, page 12, second
7 paragraph, line 371 to 375.
8

9
10
11
12 **Question 4** - Page 12, line 44: The authors should clarify the three conditions that
13 encompass the triad bleeding.
14

15 **Answer 4** – The issue has been resolved. It is found in the, page 12, second
16 paragraph, line 375 to 377.
17
18
19

20 **Reviewer #2:**
21

22 **Question 1** - The phrase "Also, is the most frequently used method for
23 screening/diagnosis the one that it is recommended by the World Health Organization"
24 needs a question mark. Additionally, it would be beneficial to confirm whether this
25 question was adequately addressed in the discussion.
26

27
28 **Answer 1** – The issue has been resolved. It can be found on page 4, lines 104 and
29 105.
30
31
32

33
34 **Question 2** - It is essential to conduct a thorough English review. I've noticed a couple
35 of mistakes such as "[...] 3.57% was left" (it should be corrected to "were left").
36
37

38 **Answer 2** – We referred them to the Integrated Center for Translation and Writing at
39 Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil. They sent us back
40 the revised file in English.
41

42
43
44 **Question 3** - Correct typo errors. For example, in Figure 1, "risk of beas" should be
45 corrected to "risk of bias." "Table 1" should be "Table I," and in Table IV, "Virus
46 Isolation" should be corrected to "Virus Isolation."
47
48
49

50 **Answer 3** – We make all the changes.
51

52
53 **Question 4** - In the discussion section, after the paragraph starting with "Coinfection
54 between malaria and dengue was the most common [...]," authors could introduce a
55 discussion about the interesting aspect of the coinfection of malaria and dengue in
56 Brazil. Given that the main vectors of these diseases, *Anopheles darlingi* and *Aedes*
57 *aegypti*, exhibit different behaviors—the former being more associated with rural areas
58
59
60

1
2
3 *and the latter with urban areas—it would be valuable to explore the growing literature*
4 *regarding urban malaria in the Brazilian Amazon. This discussion could provide*
5 *insights into why these diseases coincide spatially and affect the same population*
6 *groups. Furthermore, it would raise the issue of new challenges for the control policies*
7 *of both diseases, which are typically developed separately in Brazil.*

8
9
10 **Answer 4** – The issue has been resolved. It is found in the, page 11, line 337 to 346.

11
12
13
14
15 **Question 5** - *Question regarding Table III: For Group I, confidence intervals seem to*
16 *range from negative to positive numbers (e.g., “-55.64 – 85.53”). It is unclear whether*
17 *they are statistically significant. Clarification on the significance of these intervals would*
18 *be beneficial.*

19
20
21
22 **Answer 5** – The issue has been resolved. There was a typing error. The numbers have
23 been adjusted in table III.

24
25
26
27 **Furthermore, all bibliographical references have been reviewed.**

28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38 We hope we met all suggestions and we are looking forward to hearing good news.

39
40
41 Yours sincerely,

42
43 Marcelo Cerilo-Filho, and Ricardo L. D. Machado

44
45 Centro de Investigação de Microrganismos

46
47 Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brazil.

Open Science Compliance Form

Version of June 29th, 2020

Through this form, the authors inform the journal about the conformity of the manuscript with Open Science communication practices. The authors are requested to inform: (a) if the manuscript is a preprint and, if so, its location; (b) whether data, software codes and other materials underlying the manuscript text are properly cited and referenced; and, (c) whether opening options are accepted in the peer review process.

Preprints

Deposit of the manuscript in a preprint server recognized by the journal.

Is the manuscript a preprint?		
☐	Yes	Name of the Preprint server:
		Preprint DOI:
☒	No	

Research Data and other Materials Availability

Authors are encouraged to make available previously or at the time of publication all content (data, software codes and other materials) underlying the manuscript text. Exceptions are allowed in cases of legal and ethical issues. The objective is to facilitate the manuscript evaluation and, if approved, contribute to preserving and reusing the contents and research reproducibility.

Are the contents underlying the manuscript text already available in their entirety and without restrictions or will they be at the time of publication?		
☒	Yes	☒ the contents underlying the research text are included in the manuscript ☐ the contents are already available ☐ the contents will be made available at the time of publication of the article. Titles and respective URLs, access numbers or file DOIs of the contents underlying the article text follow below (use one line for each data):
☐	No	☐ data is available on demand from referees ☐ after publication the data will be available on demand to authors - a condition justified in the manuscript ☐ data can not be made publicly available. Enter a justification:

Open peer review

Authors may choose one or more means to opening the journal peer review process.

When offered the option, authors agree to interact directly with reviewers responsible for evaluating the manuscript?		
☒	Yes	
☐	No	

Worldwide distribution, symptoms and diagnosis of the coinfections between malaria and arboviral diseases: a systematic review

Marcelo Cerilo-Filho^{a,b,□*}, Marcelo de L. Arouca^{a,c,□}, Estela dos S. Medeiros^{d,□}, Myrela C. S. de Jesus^{a,b}, Marrara P. Sampaio^{a,b}, Nathália F. Reis^{a,b}, José R. S. Silva^d, Andréa R. de S. Baptista^{a,b,c}, Luciane M. Storti-Melo^d, Ricardo L. D. Machado^{a,b,c,d,*}

^a*Centro de Investigação de Microrganismos. Instituto Biomédico. Departamento de Microbiologia e Parasitologia. Universidade Federal Fluminense, Niterói 24020-141, Rio de Janeiro, Brasil;* ^b*Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas. Instituto Biomédico. Departamento de Microbiologia e Parasitologia. Universidade Federal Fluminense, Niterói 24020-141, Rio de Janeiro, Brasil.* ^c*Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia. Universidade Federal Fluminense, Niterói 24210-201, Rio de Janeiro, Brasil;* ^d*Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Departamento de Biologia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão 49100-000, Sergipe, Brasil.*

□ These authors contributed equally to this work.

*Corresponding Author's:

MSc. Marcelo Cerilo-Filho, and PhD. Ricardo L. D. Machado

Phone: +55 79 9986-6085, and +55 21 99388-1070

E-mail: mcerilo@id.uff.br, and ricardomachado@id.uff.br

Centro de Investigação de Microrganismos

Departamento de Microbiologia e Parasitologia – Instituto Biomédico

Universidade Federal Fluminense - Campus Valonguinho. 24020-141, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

ABSTRACT

The coinfection between malaria and arboviral diseases represents a major global public health problem, particularly in tropical and subtropical countries. Despite its relevance, this topic is still insufficiently discussed in the current literature. Here, we aimed to investigate the worldwide distribution, symptoms, and diagnosis during coinfection between malaria and arboviral diseases. We conducted a systematic review following the PRISMA statement and assessed the selection and eligibility criteria, created and diagrammed maps, and analyzed major symptoms with 95% confidence intervals using Prevalence Ratio and Effect Size, also performing Latent Class Analysis. A total of 85,485 studies were retrieved, of which 56 were included: 57.14% in Asia, 25% in Africa, 14.30% in South America, and 3.56% in Europe. A total of 746 individuals were reported to be coinfecting with *Plasmodium* and arbovirus. Concurrent Malaria, Dengue, Chikungunya, and Zika patients are more likely to present headache and skin rash. Regarding diagnosis, 58,253 were made, of which 38,176 were positive (malaria and at least one arboviral disease). The magnitude of these pathogens' coexistence points out the pressing need for improvements in public health policies towards diagnosis and prevention of both diseases, especially in endemic areas.

Keywords: Arbovirus Infections, Epidemiology, *Plasmodium*, Vector Borne Diseases.

Introduction

Arthropod-Borne Diseases (ABD) are among the major global health problems, responsible for more than 17% of all infectious diseases, and more than 700 thousand annual deaths in the world, with children being the most affected⁽¹⁾. Between them, Malaria (ML), Dengue (DEN), Chikungunya (CHIK), Zika (ZIK) and Yellow Fever (YF) are among the most significant ABD⁽¹⁻³⁾.

Malaria caused approximately 247 million cases and 619 thousand deaths worldwide in 2021⁽⁴⁾. Among the species responsible for causing human malaria, *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* are responsible for the highest mortality and morbidity, respectively^(3,4). Meanwhile, approximately 2,8 million cases of DEN, 274 thousand of CHIK, more than 40 thousand of ZIK, and 203 of YF were reported in 2022⁽¹⁻³⁾.

These diseases share similar symptoms with each other and also with other infectious and non-infectious diseases⁽¹⁻⁸⁾. The most recurrent symptoms are febrile syndrome, myalgia, arthralgias, dizziness, vomiting, fatigue, anemia, and headaches⁽¹⁻⁵⁾. This unspecific symptomatology could lead to misdiagnosis, especially during coinfection. Regardless of this limitation, the importance of these coinfections has been reported⁽⁵⁻⁷⁾.

Despite the clinical presentation similarities, clinical management during malaria requires the use of antimalarial drugs, while no treatment is available for the viruses. Usually, the most effective method of controlling viruses is through vaccination. However, there are no vaccines or drugs available for CHIKV and ZIKV, and clinicians rely on supportive therapy, while for YFV a vaccine is recommended solely in the case of populations living in endemic areas^(1,6-9). Furthermore, for DENV, two vaccines are available to the population: Dengvaxia (Sanofi Pasteur), since 2022⁽¹⁰⁾, and QDenga (Takeda), since 2023⁽¹¹⁾.

A better understanding of the current knowledge about malaria and arboviral diseases coinfection, encompassing their hotspots, diagnostic bottlenecks, and how it affects the patient's follow-up and clinical management, depends on the careful examination over the sum of all information available on the reported cases. Thus, the aim of this systematic review is to assess the worldwide distribution of coinfections between malaria and four arboviral diseases, as well as to report whether mono and coinfections present differences in symptoms as well as diagnostic/screening methods.

88 **Materials and Methods**

89 90 **Search strategy**

91 A systematic search was conducted following the PRISMA statement⁽¹²⁾ to
92 identify relevant studies on the frequency, worldwide distribution, main symptoms, and
93 diagnostic/screening methods on malaria and arboviral diseases (DEN, CHIK, ZIK e YF)
94 coinfection. The search for articles was performed in the PubMed, Google Scholar,
95 Science Direct, and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases for studies
96 published up to August 30th, 2023.

97 The research question was structured in the PICO format, where P = Patients with
98 malaria and arboviral diseases; I = *Plasmodium* spp. and arbovirus coinfection (DENV,
99 CHIKV, ZIKV, YFV); C = Patients without coinfection; and O = Frequency, worldwide
100 distribution, symptoms and diagnostic/screening methods of coinfection reported. Thus,
101 the following questions were formulated: Is there a high frequency and worldwide
102 distribution of coinfection between malaria and the arboviral diseases addressed in this
103 review? If yes, which symptoms are more prevalent in coinfection compared with
104 monoinfection cases? Also, is the most frequently used method for screening/diagnosis
105 the one that is recommended by the World Health Organization?

106 The following search terms were used: ("Malaria" AND "Arbovirus infections");
107 ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "Symptomatology"); ("Malaria" AND
108 "Arbovirus infections" AND "Diagnostic techniques and Procedures"); ("Malaria" AND
109 "Arbovirus infections" AND "Quick diagnosis units"); ("Malaria" AND "Arbovirus
110 infections" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Dengue" AND "Prevalence");
111 ("Malaria" AND "Yellow fever" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Chikungunya
112 fever" AND "Prevalence"); ("Malaria" AND "Zika virus infection" AND "Prevalence");
113 ("Malaria" AND "Arbovirus infections" AND "frequency"); ("Malaria" AND "Arbovirus
114 infections" AND "Frequency"); ("Malaria" AND "Dengue" AND "Frequency");
115 ("Malaria" AND "Yellow fever" AND "Frequency"); ("Malaria" AND "Chikungunya
116 fever" AND "Frequency").

117 118 **Selection and eligibility criteria**

119 The titles and abstracts of all returned studies were assessed for suitability. Studies
120 were selected if they met the following criteria: (1) Peer-reviewed articles published in
121 journals with a description of the sample strategy and study design; (2) Studies that

included cases of coinfection between malaria and arboviral diseases; (3) Surveys performed containing symptomatology, methods of screening/diagnosis and a description of the pathogen species; (4) Studies that included demographic information (children and/or adults, continent/country of residence/frequency); (5) Studies published up to August, 30th 2023. Full texts of potentially relevant studies were further analyzed for coinfection prevalence data. Retrospective analysis and case reports with full text availability and reporting data about all the potential coinfections were included in the study.

The present work excluded studies carried out in non-humans, reviews, letters, opinion pieces, grey literature, as well as studies that did not have elucidated outcomes. A reference manager, EndNote Software (Version x9), was used to check and exclude duplicate articles. The risk of bias was assessed in each paper by two reviewers using three of the Joanna Briggs Institute's (JBI) Critical Appraisals Checklists for Case-Report and Analytical Cross Sectional Studies⁽¹³⁾. Only papers considered to have a moderate score ($\geq 50\%$) were included in this study.

Data extraction

The data extracted from the selected publications included: (i) Citation, (ii) Place/Continent where the study was carried out, (iii) Study design, (iv) Sample number, (v) Positive for coinfection, (vi) Age, (vii) Symptomatology, (viii) Diagnostic test, (ix) Remarks. All data were stored in Microsoft Excel® 2020, and checked by three researchers.

Frequency and global distribution mapping

The frequencies and distributions of malaria and arboviral diseases coinfections were summed, plotted on openly available maps (<https://www.freeworldmaps.net>), and then diagrammed using Ibis Paint X software (Version 10.0.2).

Data analysis

The frequency of each symptom for the diseases mentioned in the studies included in this review (Malaria, Dengue, Zika, Chikungunya, and Yellow Fever, as well as coinfections) was analyzed through cross-reference tables, using Microsoft Excel software (2020) as a tool. This aimed to define the most frequently mentioned symptomatology among individuals.

Subsequently, the symptoms were analyzed using the Chi-Square and Fisher's Exact tests, aiming to determine if there is a distinct symptoms' profile during coinfection. The Prevalence Ratio (PR), and the respective confidence interval, were calculated for the occurrence of symptoms, based on the control group. Effect size (E.S.) measures were calculated using Cohen's W statistic^(14,15), which considers an effect to be insignificant for values less than 0.19, small effect for values between 0.20 and 0.49, medium effect for values between 0.50 and 0.79, large effect for values between 0.80 and 1.29, and very large effect for values equal to or greater than 1.30. All analyses were performed in R version 4.2.2, and the significance level adopted was 5%⁽¹⁶⁾.

Latent class analysis (LCA)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ was performed to understand the profile of symptoms. This statistical procedure seeks to group individuals according to similar patterns of responses, forming with greater homogeneity of interest and greater interclass heterogeneity. The choice of class number was made by means of the following statistical estimator: Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC). To test the association of latent classes with the different types of infection, a Multinomial Logistic Regression (OR) model and their respective 95% confidence intervals were estimated as a measure of effect.

Results

In the present systematic review, a total of 85,485 studies were identified, 97.45% of which were eliminated in the analysis of titles/abstracts along with duplicate articles, remaining 2,180 articles. These proceeded to the full reading stage, evaluation of selection, eligibility criteria, and risk of bias. With that, 56 articles were included in this study (87.66% were excluded; Figure I).

Figure I. Flowchart of the selection of studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and arboviral diseases.

Among the 56 included studies, 67.85% were observational analytical cross-sectional studies while the remaining 32.15% were case reports, all published between the years of 2005-2020. A total of 52,913 individuals were analyzed from the included articles, 746 of them parasitized by *Plasmodium* spp. and at least one Arbovirus (Table I). These coinfections were: 656 Malaria/Dengue [Supplementary data (Table I)], 58

Malaria/Chikungunya [Supplementary data (Table II)], 25 Malaria/Zika, and 07 Malaria/Yellow Fever [Supplementary data (Table III)]. Coinfections were detected in all age groups (according to the eligible data from 51 articles). However, there was a higher prevalence in young adults aged 28-30 years⁽²⁰⁻⁷⁴⁾.

As for the *Plasmodium* species, there was a predominance of *P. vivax*^(26,28-29,31,36-38-41,43,45-46,50,53-54,61-62,64,70,73) with 3,483 monoinfected individuals, followed by *P. falciparum* with 1,557 cases, and the concomitant infection between *P. falciparum* and *P. vivax* with 175 cases. As for Dengue, 124 individuals were positive for DENV-1^(36,39,45,48,56,58), 221 for DENV-2^(28,31,36-37,39,41,48,56), 611 for DENV-3^(36,38,41,45,56,58), and 368 for DENV-4^(36-37,39,41,55-56). Among the articles, three^(21,35,45) reported one death, each from coinfection between Malaria and arboviral diseases. No *P. malariae*, *P. simium*, *P. cynolmolgi*, *P. inui* and arbovirus Oropouche and Mayaro coinfection reports were retrieved.

Table I. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and arboviral diseases.

[Supplementary data (Table I)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and Dengue.

[Supplementary data (Table II)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and Chikungunya.

[Supplementary data (Table III)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and Zika, Malaria and Yellow Fever.

As for the worldwide frequency of coinfection between Malaria and arboviral diseases, fewer cases have been reported in Europe, Southeast Asia, and Eastern Africa (between 02 to 25 cases). However, in South America, Western and Central, the incidence of coinfection notifications increases, reaching over 130 cases. In relation to continental distribution, 57.14% were conducted in Asia, followed by 25% in Africa, 14.30% in South America, and 3.56% in Europe. No investigations answering the research questions were found in Oceania, North or Central America [Figure II and Supplementary data (Figure I, II, III, IV)].

Figure II. Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Arboviruses coinfections, according to the studies in this systematic review.

[Supplementary data (Figure I)]. Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Dengue coinfections, according to the studies in this systematic review.

[Supplementary data (Figure II)]. Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Chikungunya coinfections, according to the studies in this systematic review.

[Supplementary data (Figure III)]. Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Zika coinfections, according to the studies in this systematic review.

[Supplementary data (Figure IV)]. Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Yellow Fever coinfections, according to the studies in this systematic review.

Among the 56 articles used to analyze the symptoms, 3.57%^(40,49) were left out because they did not present symptoms as an inclusion criterion. Of the articles analyzed, a total of 49,048 individuals participated in these studies and presented the symptoms for inclusion in our research.

A similar series of symptoms was observed in patients who had Malaria or an arboviral disease in single infections, as in those who were simultaneously monoinfected with any of the five pathogens (ML, DENV, CHIKV, ZIKV, YFV). The symptoms most commonly reported by coinfecting individuals were fever, headache, vomiting, tinnitus, abdominal pain, bleeding, and diarrhea.

Table II describes the patients who had simultaneous infections for Malaria and arboviral diseases with a Prevalence Ratio and Effect Size between medium for the following symptom: Rash (P.R: -, *p-value*: 0.000, E.S: 0.506). The other selected symptoms showed non-significant (*e.g.*: Febrile syndrome (P.R: 1, *p-value*: 0.000, E.S: 0.022) or small results (*e.g.*: Nausea (P.R: 10.51, *p-value*: 0.000, E.S: 0.317).

Table II. Prevalence Ratio (P.R) and Effect Size (E.S) of symptoms that Malaria/arbovirus coinfecting individuals may develop, according to the studies in this systematic review.

In order to describe the clinical profiles, the LCA was performed (Figure III), gathering symptoms into 3 groups. In this analysis, the second group contained 85.71% of all individuals in the study. Thus, in both mono and coinfection cases, a predominance of febrile symptoms was observed. During the analysis of the association of latent classes with the different diseases (Table III), it was observed that the individual who was

coinfected with Malaria/arboviral diseases had a 12.49x chance of developing the symptoms present in Group 3 (Figure III).

Figure III. Latent Class Analysis (LCA). The choice of class number was made using the statistics Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC), according to the studies in this systematic review.

Table III. Multinomial Logistic Regression, with the Odds Ratio (OR) as the measure of effect, and their respective 95% Confidence Intervals (95% CI), regarding patient-reported symptoms in this systematic review.

Regarding diagnosis, 58,253 of them were performed by distinct methodologies. Of these, a total of 38,176 were positive (Malaria and/or some arboviral disease), 609 individuals were coinfecting, with seven ($n = 7$) of them presenting simultaneous infection for Malaria/Dengue/Chikungunya^(22,26,63). The thick blood film was the main *Plasmodium* spp. diagnostic method used ($n = 11,960$), although molecular techniques were also observed. Overall, for DENV, the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for M Immunoglobulin (ELISA IgM) and the ELISA for NS1 Antigen (ELISA NS1) were more frequently chosen (5,894 and 4,516 tests, respectively). For CHIKV, the ELISA IgM ($n = 238$) and ELISA IgG ($n = 208$) were also used. The combined ELISA IgM/IgG test ($n = 48$) was the main choice for ZIKV antibody detection. Finally, for YFV the ELISA IgM test was more frequently applied ($n = 11$) (Table IV). The RT-PCR diagnosis was used in few studies.

Table IV. Diagnostic methods and their frequency in the identification of Malaria/Arboviruses infections in this systematic review.

Discussion

Diseases transmitted by vectors such as ML, DEN, CHIK, ZIK, and YF are of global epidemiological importance due to their mode of transmission, which involves a vector mosquito, humans, and the environment, characterizing a one health problem⁽¹⁻⁵⁾. In turn, vector species involved in the transmission of malaria parasites and arboviruses have different habits and environmental conditions in the development of their biological cycle^(4,5,7). Therefore, it should be added that transmission may be related to the individual's place of residence, as well as their work activities, such as mining, deforestation, hunting, and fishing⁽²⁹⁻³¹⁾.

As expected, our results demonstrate that the majority of studies on these diseases come from countries located in tropical and subtropical regions of Asia, Africa, and the Americas, respectively. In these continents, hot and rainy weather form water collections, unplanned urban development, poor sanitation, rampant deforestation, and intense population flow between endemic and non-endemic regions of these pathologies^(6,20). In such a scenario, the adaptation of the microorganism to the vector and environmental conditions favors the proliferation of *Anopheles* spp. and *Aedes* spp., as well as the development of these diseases, also as coinfections^(22,31,71-85).

ML, DEN, CHIK, ZIK, and YF are diseases that were first reported in Africa, representing the second continent with the highest number of reported coinfection cases in this review. This is likely due to the fact that Asia presents an overpopulation, leading to more cases. However, there may be underreporting in the African continent, as a significant portion of its population lives in war-torn regions, which also contributes to difficulties in healthcare access^(25,33,73,74).

America, the third continent with the highest number of coinfections, presents similar numbers of mono and coinfections compared to Africa. Presumably, the aforementioned information is somehow interconnected, since their vulnerable population faces environmental and socioeconomic challenges, leading to an increase in infectious disease burden⁽²⁵⁻³³⁾. In this review, only two European studies described coinfection cases, which happened during trips to Central America and to Africa. The cold climate hinders the spread of vector mosquitoes along with the advantageous socioeconomic conditions and effective prophylactic measures, compared to those observed in the African, Asian, and American continents. These are responsible for the lower frequency of coinfections⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Coinfection between Malaria and Dengue was the most common, followed by ML+CHIK, ML+ZIK, and ML+YF. These data reflect the pathogens' ability to complete their biological cycle in the vector and the vectorial competence to transmit these arboviral diseases, with a better shape in the host-parasite relationship for concurrent infection between ML+DEN⁽²⁸⁻³¹⁾. This scenario is likely to change in view of the promising DENV vaccines, which are already in the testing/implementation phase^(10,11,86-88). In contrast, the detection of seven cases of coinfection between Malaria and Yellow Fever, the only arboviral disease that currently has an effective vaccine, reflects the global vaccination policy⁽²⁸⁻³⁴⁾.

In Brazil, South America, the main vectors of ML and DEN, *Anopheles darlingi* and *Aedes aegypti*, respectively, have different behaviors, the former more associated with rural areas and the latter with urban areas. However, nowadays, it has been observed that *A. darlingi*, due to anthropological actions, such as the construction of hydroelectric plants, illegal mining, unlawful deforestation, and urbanization, has changed its behavior, causing urban malaria, especially in the Brazilian Amazon. In this way, these two vectors end up coexisting in the same space, which can increase the risk of infection, especially by *Plasmodium* spp. + DENV, which accounts for the majority of coinfection cases. This fact raises new challenges for public health in the control of both diseases, since, in this country, the surveillance of ML and DEN is usually developed separately^(37,38,42,48,49).

It is important to note that, in this systematic review, coinfection was observed between Malaria and various arboviral diseases (Dengue, Chikungunya, Zika, and Yellow Fever). However, no reports were presented regarding the detection of cases by *Plasmodium* spp. and the Mayaro and Oropouche viruses. This fact is likely due to the absence of routine laboratory diagnosis of these two arboviruses in the studied areas⁽²²⁻²⁶⁾. We emphasize the need for the investigation of arboviruses, specifically the Mayaro and Oropouche viruses, to be implemented in routine diagnosis, given reports of their co-circulation in malaria-endemic regions^(85,86).

Symptomatology: aspects that lead to similarity in the clinical manifestation of mono and coinfections between Malaria and arboviral diseases

Plasmodium spp. and the arbovirus investigated here are challenged to thrive in spite of the immunological factors involved in the host-parasite interaction, which are intrinsically permeated by the human host genetic variability⁽³²⁻⁸⁰⁾. In spite of all this variety and its consequent possible outcomes, intriguingly, we could not observe major symptoms and/or clinical manifestations to be named as pathognomonic in patients with concurrent Malaria and arboviral diseases. As a matter of fact, in such infectious diseases, the pro-inflammatory cytokine cascades, during coinfections, play a crucial role in the severity of symptoms⁽²⁴⁻²⁷⁾. Likewise, undifferentiated febrile syndrome, neurological symptoms, joint pain, and anemia were constantly recorded for the majority of all cases.

Nevertheless, this systematic review brings to light symptoms which can be considered of attention to healthcare providers working in endemic areas for ABD. The

first of these was that concurrent malaria, DEN, CHIK, and ZIK patients are more susceptible to presenting headache and skin rash. Therefore, an important public health measure could be to implement *Plasmodium* spp. investigation whenever skin rash and headache appear as symptoms in an arbovirus-infected patient, at least in the endemic area of both diseases, when these diseases coincide spatially and affect the same population groups. Secondly, when the three clinical aspects are assessed (febrile syndrome, bleeding, and thrombocytopenia), the probability of concurrent ML and DEN is observed⁽⁵⁰⁻⁶⁰⁾. Undoubtedly, this triad can worsen the clinical condition, especially in immunocompromised individuals, pregnant women, and children⁽⁵⁵⁻⁶⁰⁾.

Anemia reported in individuals infected with *Plasmodium* spp. has multifactorial origins. One of the studied factors may be related to coinfection with arboviruses, especially Dengue^(20-24,37-40). Hemorrhages associated with febrile syndrome can worsen the clinical picture, making therapeutic approaches by healthcare professionals challenging. Added to this concern, severe Dengue associated with simultaneous Malaria infection becomes a problem, as some of the antimalarial drugs cannot be prescribed to pregnant women, neonates, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency carriers⁽³²⁻³⁴⁾.

Diagnosing coinfection between Malaria and arboviral diseases: a lasting issue

Delaying the identification of the cause of the illness in endemic areas of *Plasmodium* and arbovirus can lead to clinical management uncertainty or even critical misconduct. One of its complex consequences is returning the patient to its community in the condition of a constant source of transmission⁽³⁸⁻⁵⁰⁾. Therefore, there is a need for the implementation of diagnostic strategies for these microorganisms, their vectors, and also their environmental conditions to develop effective prevention and control measures, as recommended by the World Health Organization and Pan American Health Organization^(89,90).

Thick blood film is the gold standard of the Malaria diagnosis, as verified. However, this technique has limitations, as it can result in false negatives, especially in cases of low parasitemia and mixed infections. Additionally, it requires the expertise of a microscopist to identify the species, its stage, as well as atypical forms of *Plasmodium* spp⁽⁸³⁾. The rapid diagnostic test (RDT) is the second laboratory protocol option for

malaria detection found in this review, being the most widely used test in remote areas^(62-66,81). However, it has limitations such as cost and inability to quantify parasitemia and demonstrate the parasitic stage^(36,40). It is worth noting that polymorphisms affecting the expression of the rapid test recognition parasite protein have been observed, leading to false negative results. Diagnostic serology is not efficient for malaria, and molecular biology techniques still have high operational costs, limiting their use in routine diagnosis^(60-63,72).

This systematic review showed that the IgM/IgG ELISA was the most commonly used diagnostic protocol for detecting arboviruses. However, these serological tests do not define current infection but only indicate their circulation in endemic regions⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Most articles describe that arbovirus investigation typically follows *Plasmodium* spp. investigation⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾. The DENV NS1 antigen detection test by ELISA was also used, as well as the RT-PCR for all other arboviruses⁽⁶²⁻⁶⁷⁾. However, these protocols were not observed in the majority of studies. The limitations of serological tests in detecting antibodies against arboviruses should be considered, as seroconversion takes an average of 6-10 days^(76-80,84,85).

Conclusions

Coinfection and co-circulation between *Plasmodium* spp. and arbovirus are predominantly found in tropical and subtropical countries, where socio-environmental-sanitary conditions favor transmission. The review of vaccination programs against Yellow Fever is crucial in controlling this arbovirus. Protocols related to symptoms and diagnosis need to be redefined to distinguish coinfection from co-circulation, requiring molecular tests. Therefore, the current scenario of coinfection between Malaria and arboviral diseases still needs more extensive study, calling for efficient public health policies and investment in health education. The ultimate goal is to mitigate these diseases and improve the quality of life for the population.

Declarations

Not applicable.

Acknowledgements

The authors would like to thank Centro Integrado de Tradução e Escrita (CITE/UFF) for assistance with English language translation and developmental editing.

Availability of data and materials

The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Finance code: 001, by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ). MCF, ESM, MPS, and NFR were supported by a CAPES fellowship. MCSJ, ARSB, and RLDM was supported by a CNPq fellowship. The funders had no participation in the study's design, data collection and analysis, publishing decision, or manuscript preparation.

Author's contribution

MCF, ARSB, LMST, and RLDM: Conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, revision, and final approval of the submitted version.

MLD, and ESM: Acquisition of data, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, revision, and final approval of the submitted version.

MCSJ, MPS, NFR, and JRSS: Analysis and interpretation of data, revision, and final approval of the submitted version.

References

- 1- World Health Organization. Vector-borne diseases. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases> Press: 2020 [accessed: 01 December 2022].
- 2- Pan American Health Organization. Arbovirus Bulletin 2022. Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika in 2022. Available from:

- 469 [https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/annual-](https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/annual-arbovirus-bulletin-2022.html)
- 470 [arbovirus-bulletin-2022.html](https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/annual-arbovirus-bulletin-2022.html). Press: 2022 [accessed: 01 December 2022].
- 471 3- Mordecai EA, Caldwell JM et al. Thermal biology of mosquito-borne disease.
- 472 Ecology Letters. 2019 Oct; 22: 1690–1708.
- 473 4- World Health Organization. World Malaria Report 2022. Geneva. World Health
- 474 Organization. 2022; ISBN 978-92-4-006489-8. Avaliabile from
- 475 <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme> Press: 2022 [accessed: 8
- 476 December 2022].
- 477 5- Githeko AK, Lindsay SW et al. Climate change and vector-borne diseases: a
- 478 regional analysis. Bulletin of the World Health Organization. Geneva, 2000,78(9):1136-
- 479 47.
- 480 6- Sow A, Loucoubar C, et al. Concurrent malaria and arbovirus infections in
- 481 Kedougou, southeastern Senegal. Malaria Jornal, 2016, 15:47. doi:10.1186/s12936-016-
- 482 1100-5.
- 483 7- Chiuya T, Villinger J, Falzon LC. et al. Molecular screening reveals non-
- 484 uniform malaria transmission in western Kenya and absence of *Rickettsia africae* and
- 485 selected arboviruses in hospital patients. Malaria J. 2022 21, 268.
- 486 8- World Health Organization. Yellow fever- East, West, and Central Africa.
- 487 World Health Organization. Avaliabile from: [https://www.who.int/emergencies/disease-](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON405)
- 488 [outbreak-news/item/2022-DON405](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON405) Press: 2022 [accessed: 9 December 2022]
- 489 9- Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: Yellow Fever.
- 490 World Health Organization. Washington DC. Available from:
- 491 [https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-yellow-fever-31-august-](https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-yellow-fever-31-august-2022)
- 492 [2022](https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-yellow-fever-31-august-2022) Press: 2022 [accessed: 09 December 2022].
- 493 10- Ma E, Cheng G. Host immunity and vaccine development against Dengue virus.
- 494 Infect Med (Beijing). 2022 Feb 6;1(1):50-58. doi: 10.1016/j.imj.2021.12.003. PMID:
- 495 38074980; PMCID: PMC10699679.
- 496 11- Patel SS, Winkle P, Faccin A, Nordio F, LeFevre I, Tsoukas CG. An open-label,
- 497 Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US
- 498 adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-
- 499 month shelf-life. Hum Vaccin Immunother. 2023 Aug;19(2):2254964. doi:
- 500 10.1080/21645515.2023.2254964. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37846724; PMCID:
- 501 PMC10583633.
- 502 12- Matthew JP, McKenzie JE et al. The PRISMA 2020 statement: updated
- 503 guideline for reporting systematic review. BMJ . 2021;372:71.
- 504 13- Moola S, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In:
- 505 Aromataris E, Munn Z. Press: 2022 [accessed: 10 October 2022] Available from:
- 506 <https://jbi-global-wiki.refined.site/>
- 507 14- Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2edition).
- 508 United States of America. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 1988.
- 509 15- Siegel S, Castellan JJ. Non-parametric statistics for behavioral
- 510 sciences(2edition). Artmed Editora Ltda. 2017.
- 511 16- The R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- 512 R Foundation for Statistical Computing. Press: 2022 <https://www.r-project.org/>
- 513 [Accessed: 10 October 2022]
- 514 17- Bbandeen-Roche K, Miglioretti DL, Zeger SL, Rathouz, PJ. Latent variable
- 515 regression for multiple diacrete outcomes. Journal of the American Statistical
- 516 Association. 1997. 92(440).
- 517 18- Hagenaars JA, McCutcheon AL. Introduction to Applied Latent Class Analysis.
- 518 In Applied Latent Calss Analysis. 2002.

- 19- Vanebles WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S.P. Springer. 2002.
- 20- Pande A, Guharoy D. A case report of *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* and dengue co-infection in a 6 months pregnancy. Annals of Medical and Health Sciences Research. 2013; 3(1):16-17.
- 21- Ward DI. A case of fatal *Plasmodium falciparum* malaria complicated by acute dengue fever in East Timor. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2006; 75(1):182-185.
- 22- Chipwaza B, Mugasa JP, et al. Dengue and chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa District hospital. PLOS Neglected Tropical Diseases. Tanzania.2014.;8(11): 1-11.
- 23- Issaranggoon na ayuthaya S, Wangjirapan A, et al. An 11-year-old boy with *Plasmodium falciparum* malaria and dengue co-infection. BMJ Case Report, 2014.
- 24- Chong SE, Rhendra HMZ, et al. The dangers of accepting a single diagnosis: case report of concurrent *Plasmodium knowlesi* malaria and dengue infection. Malaria Journal. Malaysia, 2017.
- 25- Otu AA, Udoh UA, et al. Prevalence of Zika and malaria in patients with fever in secondary healthcare facilities in south-eastern Nigeria. Tropical Doctor. Nigeria, 2020;50(1): 22–30.
- 26- Ayorinde AF, Oyeyiga AM, et al. A survey of malaria and some arboviral infections among suspected febrile patients visiting a health Centre in Simawa, Ogun state, Nigeria. Journal of Infection and Public Health. Nigeria, 2016;9(1): 52-59.
- 27- Kinimi E, Patrick BN, et al. Serological evidence of chikungunya and malaria co-infection among febrile patients seeking health care in Karagwe district, Tanzania. Tanzania Journal of Health Research. 2018; 20(4): 1-8.
- 28- Assir MZK, Masood MA, et al. Concurrent dengue and malaria infection in Lahore, Pakistan during the 2012 dengue outbreak. International Journal of Infectious Diseases. Pakistan. 2014;18: 41–46.
- 29- Ahmad S, Dhar M, Mittal G, et al. A comparative hospital-based observational study of mono- and co-infections of malaria, dengue virus and scrub typhus causing acute undifferentiated fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. India. 2016; 35: 705–711.
- 30- Alam A, A case of cerebral malaria and dengue concurrent infection. Asian Pac J Trop Biomed. India. 2013; 3(5): 416-417.
- 31- Arya SC, Mehta LK, et al. Episodes of concurrent dengue and malária. Sant Parmanand Hospital. Dengue Bulletin. Delhi, Indi. 2005; 29: 208-209.
- 32- Idoko MO, Ado SA, et al. Prevalence of dengue virus and malaria in patients with febrile complaints in Kaduna Metropolis, Nigeria. British Microbiology Research Journal. 2015;8(1): 343-347.
- 33- Schwarz NG, Mertens E, et al. No serological evidence for Zika virus infection and low specificity for anti-Zika virus ELISA in malaria positive individuals among pregnant women from Madagascar in 2010. PLOS ONE, 2017;12(5).
- 34- Yasir S, Rashid MO, et al. Co-existence of dengue fever & malaria in thrombocytopenic patients presented with acute febrile illness. Pakistan Journal of Medicine and Dentistry .2014; 3 (03):19-23.
- 35- Al-Areeqi Asma'a, Alghalibi Saeed, Qais Yusuf, Isra'a Al-Masrafi, Mohammed Amood Al-Kamarany. Epidemiological Characteristic of Malaria Coinfected with Dengue Fever in Hodeidah, Yemen. International Journal of TROPICAL DISEASE & Health. Yemen. 2020; 40(3): 1-10.
- 36- Mendonça VRR, Andrade BB, et al. Unravelling the patterns of host immune responses in *Plasmodium vivax* malaria and dengue co-infection. Malaria Journal. 2015; 14:315

- 37- Magalhães BML, Siqueira AM, et al. P. Vivax malaria and dengue fever co-infection: a cross-sectional study in the Brazilian Amazon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(10).
- 38- Abbasi A, Butt N, et al. Clinical features, diagnostic techniques and Management of Dual Dengue and Malaria Infection. *Journal of the College of Physicians and Surgeons. Pakistan*. 2009;19 (1): 25-29.
- 39- Epelboin L, Hanf M, et al. Is dengue and malaria co-infection more severe than single infections? A retrospective matched-pair study in French Guiana. *Malaria Journal, French Guiana*. 2012; 11:142.
- 40- Faruque LI, Zaman RU, et al. Hospital-based prevalence of malaria and dengue in febrile patients in Bangladesh. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 86(1): 58-64.
- 41- Magalhães BML, Alexandre MAA, et al. Clinical profile of concurrent dengue fever and Plasmodium vivax malaria in the Brazilian Amazon: case series of 11 hospitalized patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 87(6): 1119-1124.
- 42- Che Rahim MJ, Mohammad N, et al. Severe Plasmodium knowlesi with dengue coinfection. *BMJ Case Rep*, 2017: bcr2016218480
- 43- Deresinski S, Concurrent plasmodium vivax malaria and dengue. *Emerging Infectious Diseases. India*. 2006; 8(11): 1082.
- 44- Mittal G, Ahmad S, et al. Aetiologies of acute undifferentiated febrile illness in adult patients an experience from a tertiary care hospital in northern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(12): 22-24.
- 45- Halsey ES, Baldeviano GC, et al. Symptoms and Immune Markers in Plasmodium/Dengue Virus Co-infection Compared with Mono-infection with Either in Peru. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(4)
- 46- Kaushik RM, Varma A, et al. Concurrent dengue and malaria due to Plasmodium falciparum and P. Vivax. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101: 1048-1050.
- 47- Saksena R, Matlani M, et al. Early treatment failure in concurrent dengue and mixed malaria species infection with suspected resistance to artemisinin combination therapy from a tertiary care center in Delhi: a case report. *International Medical Case Reports Journal*. 2017; 10:289-294.
- 48- Santana VS, Lavezzo LC, et al. Concurrent dengue and malaria in the Amazon region. Novo Repartimento, Pará (Brazilian Amazon), *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010; 43(5):508-511.
- 49- Lupi O, Ridolfi F, et al. Dengue infection as a potential trigger of an imported Plasmodium ovale malaria relapse or a long incubation period in a non-endemic malaria region. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;(44): 20-24.
- 50- McGready R, Ashley EA, et al. Arthropod borne disease: the leading cause of fever in pregnancy on the Thai-Burmese border. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2010;4(11): e888.
- 51- Yong KP, Tan BH, et al. Severe falciparum malaria with dengue coinfection complicated by rhabdomyolysis and acute kidney injury: an unusual case with myoglobinemia, myoglobinuria but normal serum creatine kinase. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12:364.
- 52- Stoler J, Delimini RK, et al. Evidence of recent dengue exposure among malaria parasite-positive children in three urban centers in Ghana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;92(3): 497-500.

- 53- Bhagat M, Kanhere S, et al. Concurrent malaria and dengue fever: a need for rapid diagnostic methods. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. India, 2014;3(1): 446-448.
- 54- Mushtaq MB, Qadri MI, et al. Concurrent infection with dengue and malária: an unusual presentation. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine*. 2013.
- 55- Kasper MR, Blair PJ, et al. Infectious Etiologies of Acute Febrile Illness among Patients Seeking Health Care in South-Central Cambodia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 86(2): 246-253.
- 56- Oyero OG, Ayukekbong JA. High dengue NS1 antigenemia in febrile patients in Ibadan, Nigeria. *Science Direct, Virus Research*. 2014;191:59-61.
- 57- Carne B, Matheus S, et al. Concurrent dengue and malaria in Cayenne Hospital, French Guiana. *Emerging Infectious Diseases*. French Guiana. 2009;15(4): 668-71.
- 58- Charrel RN, Brouqui P, et al. Concurrent dengue and malária. *Emerging Infectious Diseases*. France. 2005;11(7): 1153-1154.
- 59- Serre N, Franco L, et al. Concurrent infection with dengue type 4 and *Plasmodium falciparum* acquired in Haiti. *Journal of Travel Medicine*. 2015;22, (5):345-347
- 60- Kolawole OM, Seriki AA, et al. Dengue virus and malaria concurrent infection among febrile subjects within Ilorin metropolis, Nigeria. *Journal of Medical Virology*. 2017; 89(8):1347-1353.
- 61- Mohapatra MK, Patra P, et al. Manifestation and outcome of concurrent malaria and dengue infection. *J Vector Borne Diseases*. 2012; 49: 262-265.
- 62- Mørch K, Manoharan A, et al. Acute undifferentiated fever in India: a multicentre study of aetiology and diagnostic accuracy. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:665.
- 63- Mueller TC, Siv S, et al. Acute undifferentiated febrile illness in rural Cambodia: a 3-year prospective observational study. *PLOS ONE*. 2014; 9(4): e95868.
- 64- Mugabe VA, Ali S, et al. Evidence for chikungunya and dengue transmission in Quelimane, Mozambique: results from an investigation of a potential outbreak of chikungunya virus. *PLOS ONE*. 2018;13(2): e0192110.
- 65- Ndossi R, Kwigizile E, et al. Risk Factors for Concurrent Malaria and Arbovirus Infections in Handeni, Northeastern Tanzania. *International Journal of TROPICAL DISEASE & Health*. 2016;20(4): 1-7.
- 66- Nkenfou CN, Fainguem N, et al. Enhanced passive surveillance dengue infection among febrile children: Prevalence, co-infections and associated factors in Cameroon. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, Apr. 2021;15(4): e0009316.
- 67- Onyedibe K, Dawurung J, et al. A cross sectional study of dengue virus infection in febrile patients presumptively diagnosed of malaria in Maiduguri and Jos plateau, Nigeria. *Malawi Medical Journal*. 2018;30 (4): 276-282.
- 68- Raja JM, Mary A, et al. A Study on Dual Infections in Pyrexia Cases. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, Vol. 5(8): 150-155.
- 69- Rao MRK, Pathy RN, et al. Prevalence of dengue viral and malaria parasitic co-infections in an epidemic district, Angul of Odisha, India: an eco-epidemiological and cross-sectional study for the prospective aspects of public health. *Science Direct, Journal of Infection and Public Health*. 2016; 9(4): 421-428.
- 70- Shah PD, Mehta TK. Evaluation of concurrent malaria and dengue infections among febrile patients. *Indian Journal Medical Microbiology*. 2017;35(3):402-405.
- 71- Singh R, Singh SP, et al. A study of etiological pattern in an epidemic of acute febrile illness during monsoon in a tertiary health Care Institute of Uttarakhand, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8(6):01-03.

- 72- Swoboda P, Fuehrer H-P, et al. Evidence of a Major Reservoir of Non-Malarial Febrile Diseases in Malaria-Endemic Regions of Bangladesh. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2014;90(2): 377-382
- 73- Thangaratham PS, Jeevan MK, et al. Dual infection by dengue virus and *Plasmodium vivax* in Alappuzha District, Kerala. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2006; 59:211-212.
- 74- Chander N, Singhal J, et al. Concurrent presence of dengue and *Plasmodium falciparum*. *Tropical Medicine and Health*. India, 2009; 37(2): 69-70.
- 75- Pan American Health Organization. Zika. World Health Organization. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/zika> [accessed: 30 December 2022].
- 76- Nicoletti M. Three scenarios in insect-borne diseases. *Insect-Borne Diseases in the 21st Century*. 2020;99:251.
- 77- Mioto LD, Galhardi LCF, Amarante MK. Parasitological and immunological aspects of malaria. *Bioscience*, 2012;14(1)
- 78- Donalisio MR, Freitas ARR, Von Zuben APB. Emerging arboviruses in Brazil: clinical challenges and implications for public health. *Revista de Saude Publica*. 2017; 51:30.
- 79- Pearson RD. Malaria. Family health version msd manual. Updated: Dez 2020. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/-casa/infecções/infecções-parasitárias-protozoários-extraintestinais/malária> [accessed: 19 January 2023].
- 80- Burg CR. Emergency of a “strategic field of action”: Planning for permanente training and education in health. *Sanare- Public Policy Magazine*. 2019;18(1).
- 81- Alves ACJ, et al. Morphological atypia and molecular profile of *Plasmodium vivax*: Findings from an outbreak in the Brazilian Amazon. *Parasite*. 2023; 30 (38).
- 82- Silva T.M. Estudo de prevalência e soroconversão (IgG) para arboviroses após a emergência de Zika e chikungunya em uma amostra de adolescentes. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.
- 83- Vigilância epidemiológica do Ceará. Nota técnica: Vigilância laboratorial e genômica das arboviroses. 2023.
- 84- Mourão MPG, Bastos MS, Figueiredo RP, Gimague JBL, Galusso EL, Kramer V.M. Mayaro fever in the city of Manaus, Brazil, 2007-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012 Jan;12(1):42-6. Doi: 10.1089/vbz.2011.0669
- 85- Amélia PAT., Sueli G. Rodrigues, Márcio R.T. Nunes, Mioni T.F. Magalhães, Jorge F.S.T. Rosa e Pedro F.C. Epidemia de febre do oropouche em serra pelada, município de Curionópolis, Pará, 1994. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V. 29(6):537-541, nov-dez, 1996.
- 86- Alves AVG. Proteína não-estrutural (ns1) como ferramenta diagnóstica precoce e alvo terapêutico na dengue. *REMS*. v.(4):86. 2021.
- 87- Kariyawasam R, Lachman M, Mansuri S, Chakrabarti S, Boggild AK. A dengue vaccine whirlwind update. *Ther Adv Infect Dis*. 2023 Apr 20;10:20499361231167274. doi: 10.1177/20499361231167274.
- 88- Ooi EE, Kalimuddin S. Erratum for the Review “Insights into dengue immunity from vaccine trials”. *Sci. Transl. Med.* 15, eadk1254(2023). DOI:10.1126/scitranslmed.adk1254.
- 89- World Health Organization (WHO). Microscopy examination of thick and thin blood films for identification of malaria parasites. v. 1. Geneva: WHO, 2017.
- 90- Pan American Health Organization (PAHO). Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. Washington, D.C., PAHO: 2017.

Author's contribution

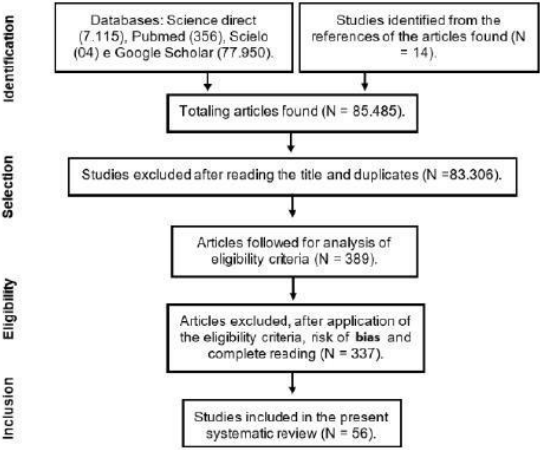
MCF, ARSB, LMST, and RLDM: Conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, revision, and final approval of the submitted version.

MLD, ESM: Acquisition of data, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, revision, and final approval of the submitted version.

MCSJ, MPS, NFR, JRSS: Analysis and interpretation of data, revision, and final approval of the submitted version.

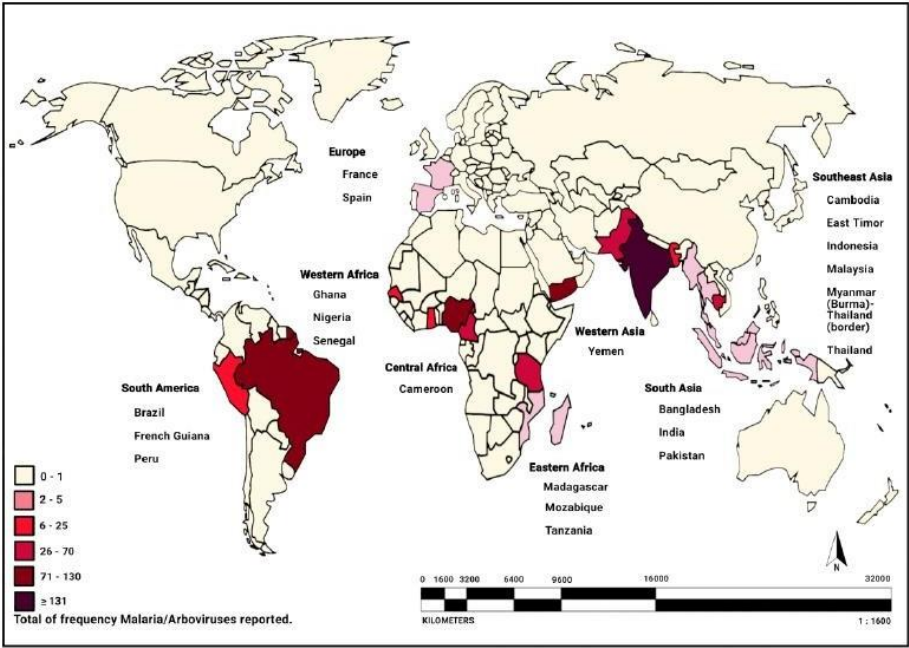
For Review Only

Figure 1. Flowchart of the selection of studies for the systematic review on the frequency, worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and Arboviruses.



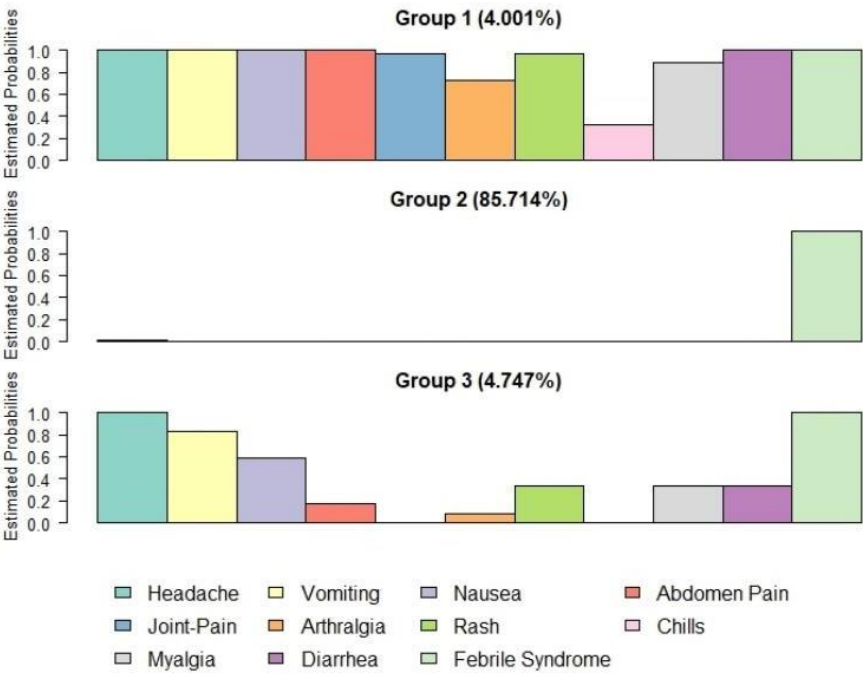
Flowchart of the selection of studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and arboviral diseases.

264x158mm (96 x 96 DPI)



Worldwide frequency and distribution map of Malaria and Arboviruses coinfections, according to the studies in this systematic review.

753x565mm (138 x 138 DPI)



Latent Class Analysis (LCA). The choice of class number was made using the statistics Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC), according to the studies in this systematic review.

61x48mm (300 x 300 DPI)

Table I. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between Malaria and Arboviral Diseases.

Num.	Citation	Place/ Continent	Study design	N	Positive for Coinfection	Coinfection (%)	Demograp hy	Symptomatology	Diagnostic test ML/ABV	Remarks
1	Abbasi A <i>et al.</i> , 2009	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	114	26	22.80%	Ages between 13 and 70 years	Fever $\leq$ 10 days duration, severe bodyaches, rash, and bleeding.	Blood smear, ELISA (IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV (no serotype)
2	Ahmad S <i>et al.</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	223	9	4.03%	Ages between 22 and 56 years	Acute febrile illness (< 2 weeks), associated with nausea, vomiting, and headache.	Blood smear, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV (no serotype)
3	Alam <i>et al.</i> , 2013	India, Asia	Case report	1	1	100%	42 years	Fever, chills, rigor, altered sensorium (Cerebral malaria and dengue).	Blood smear, RDT, ELISA (NS1/ IgM/ IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
4	Areeqi <i>et al.</i> , 2020	Yemen, Asia	Analytical cross-sectional studies	270	82	30.37%	Ages between 15 and 60 years	Episodes of fever, headache, arthralgia, myalgia, and retro-orbital pain.	Blood Smear, RDT, ELISA (IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and <i>P. vivax</i> , DENV (no serotype)
5	Arya <i>et al.</i> , 2005	India, Asia	Case report	2	2	100%	35 and 63 years	Fever, chills, with vomiting and abdominal pain.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-2, DENV-3
6	Assir <i>et al.</i> , 2014	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	856	17	1.99%	Ages between 12 and 32 years	Fever of 2-10 days, myalgia, arthralgia, retro-orbital pain.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> and DENV-2
7	A Otu <i>et al.</i> , 2020	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	118	15	12.71%	All between 1 and 78 years	Fever > 37.5°C.	RDT, ELISA (IgM/IgG) Immunochromatography	<i>Plasmodium</i> sp. and ZIKV
8	Ayorinde <i>et al.</i> , 2016	Nigeria, Arica	Analytical cross-sectional studies	60	10	6%	Ages between 3 and 70 years	Fever, chills, headache, joint pain, muscle pain.	Blood smear, RDT, PCR, ELISA (NS1/ IgM/ IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV/ CHIKV (no serotype)
9	Bhagat <i>et al.</i> , 2014	India, Asia	Case report	3	3	100%	Between 8 months	Fever for 5-8 days, cough, and bodyache.	Blood smear, RDT ELISA(NS1, IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)

								and 12 years			
10	Carne <i>et al.</i> , 2009	French Guiana, South America	Analytical cross-sectional studies	1723	17	0.99%	NM	Episodes of fever lasting up to 4 days.	Blood smear, ELISA(IgM), RT-PCR, virus isolation	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and <i>P.malariae</i> , DENV-1, DENV-3	
11	Chander <i>et al.</i> , 2009	India, Asia	Case report	1	1	100%	28 years	Fever, chills in the last 7 days, abdominal pain, vomiting.	Blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)	
12	Charrel <i>et al.</i> , 2005	France, Europe	Case report	1	1	100%	37 years	Fever, conjunctival jaundice, vomiting, diarrhea.	Blood smear, IgM/IgG ELISA	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV-3	
13	Che rahim <i>et al.</i> , 2017	Malaysia, Asia	Case report	1	1	100%	59 years	Dyspnoea, chest discomfort, dry cough.	Blood smear, PCR, ELISA (NS1)	<i>Plasmodium knowlesi</i> and DENV(no serotype)	
14	Chong <i>et al.</i> , 2017	Malaysia, Asia	Case report	1	1	100%	59 years	Fever, headache, myalgia, arthralgia, and poor oral intake.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium knowlesi</i> and DENV(no serotype)	
15	Chipwaza <i>et al.</i> , 2014	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	364	33	09.06%	Ages between 2 and 13 years	Fever, measured axillary or rectal temperature (37.5 or 38°C / 99.5 or 100.4°F).	Blood smear, ELISA(IgM/IgG), PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV/ CHIKV(no serotype)	
16	Deresinski <i>et al.</i> , 2006	India, Asia.	Case report	1	1	100%	27 years	Myalgia (1 day before returning home to California from India after a 3 month period).	Blood smear, ELISA(IgM/ IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)	
17	Epelboin <i>et al.</i> , 2012	French Guiana, South America	Analytical cross-sectional studies	208	104	50%	Ages between 15 and 75 years	Episodes of fever > 40°C, tachycardia, initial hypotension, nausea.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1/ IgM/IgA)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , and DENV-1, DENV- 2/ DENV-3	
18	Faruque <i>et al.</i> , 2012	Bangladesh, Asia	Analytical cross-sectional studies	720	1	0.14%	4 years	Febrile patients > 38°C, headache, bodyaches, muscle pain.	RDT compatible with Blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)	
19	Halsey <i>et al.</i> , 2016	Peru, South American	Analytical cross-sectional studies	95	17	17.89%	Ages between 5 and 17 years	Fever, measured axillary > 37.5°C, abdominal pain, nausea, vomiting.	Blood Smear, PCR, ELISA (IgM/IgG), Immunofluorescence	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1, DENV-3	
20	Idoko <i>et al.</i> , 2015	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	340	2	0.59%	All ages	Febrile complaints (temperature > 37.5°C / 99.5°F).	Blood Smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)	

21	Issaranggoon <i>et al.</i> , 2014	Thailand, Asia	Case report	1	1	100%	11 years	Fever, chills.	Blood smear, ELISA(NS1/IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
22	Kasper <i>et al.</i> , 2012	Cambodia, Asia	Analytical cross-sectional studies	9997	15	0.15%	Ages between 8 and 17 years	Fever in the last 24 hours and for < 10 days, muscle pain.	Blood Smear, ELISA (IgM/IgG), Nested PCR	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
23	Kaushik <i>et al.</i> , 2007	India, Asia	Case report	1	1	100%	26 years	Fever, headache, severe body pain and nausea for 10 days, chills every other day.	Blood smear, ELISA(IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
24	Kinimi <i>et al.</i> , 2018	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	400	8	2.0%	Ages between 10 and 50 years	Fever > 38°C, headache, skin rashes, joint pain.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM/ IgG)	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)
25	Kolawole <i>et al.</i> , 2017	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	176	5	2.84%	Ages between 10 and 70 years	Febrile illness.	RDT, ELISA(IgM ELISA) RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
26	Lupi <i>et al.</i> , 2015	Brazil, South America	Case report	1	1	100%	52 years	Chills, fever, headache, arthralgia, myalgia, choluria.	Blood smear, RDT, PCR, ELISA (IgM/ IgG/NS1)	<i>Plasmodium ovale</i> and DENV (no serotype)
27	Magalhães <i>et al.</i> , 2012	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	132	11	8.33%	Ages between 16 and 92 years	Febrile, chills, myalgias, arthralgias, headache.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-3, DENV-4
28	Magalhães <i>et al.</i> , 2014	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	1578	44	2.79%	Ages between 14 and 60 years	Episodes of fever in the past 10 days.	Blood smear, RT-PCR, ELISA (IgM/NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-2, DENV-4
29	McGready <i>et al.</i> , 2010	Thailand (Burmese border), Asia	Analytical cross-sectional studies	203	1	0.49%	Ages between 15 and 41 years	Febrile episodes up to 3 days (aural temperature 37.5°C), headache, anorexia, muscle pain.	Blood smear, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV (no serotype)
30	Mendonça <i>et al.</i> , 2015	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	72	30	41.67%	Ages between 20 and 44 years	Acute febrile syndrome.	Blood smear, PCR/ RT-PCR, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4

31	Mittal <i>et al.</i> , 2015	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	2547	11	0.43%	≥ 18 years	Febrile illness with duration of 5-14 days, rash, hepatomegaly and abdominal pain.	Blood smear, RDT, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
32	Mohapatra <i>et al.</i> , 2012	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	469	27	5.76%	NM	Fever for < 7 days, running nose, myalgia, headache, and bleeding manifestations.	Blood smear, ELISA (IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV (no serotype)
33	Mørch <i>et al.</i> , 2017	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1564	78	4.98%	≥ 5 years	Fever temperature ≥ 38°C (100.4°F) and febrile illness with duration of 2–14 days.	Blood smear, ELISA(IgM/IgG/NS1), and Blood cultures.	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV/CHIK (no serotype)
34	Mueller <i>et al.</i> , 2014	Cambodia, Asian	Analytical cross-sectional studies	1193	27	2.26%	Ages between 7 and 49 years	Febrile illness (> 38°C), sore throat, cough, and running nose.	RDT, Nested-PCR, and RT-PCR.	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
35	Mugabe <i>et al.</i> , 2018	Mozambique Africa	Analytical cross-sectional studies	163	2	1.23%	Ages between 5 and > 40 years	Acute febrile illness > 37.5°C, headache, arthralgia, myalgia.	RDT, ELISA(IgM/IgG/NS1), qRT-PCR	<i>Plasmodium falciparum</i> and CHIKV (no serotype)
36	Mushtaq <i>et al.</i> , 2013	India, Asia	Case report	1	1	100%	25 years	Fever, chills, myalgias, headache, severe headache, and high fever of 102°F (38.9°C).	Malaria Ag (pLDH/ HRP2), Blood smear, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
37	Ndossi <i>et al.</i> , 2016	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	448	13	2.90%	All ages between 2 and 70 years	Participants without complaints, randomly selected.	Blood Smear, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)
38	Nkenfou <i>et al.</i> , 2021	Cameroon, African	Analytical cross-sectional studies	349	68	19.48%	Ages between 6 months to 15 years	Children presenting episodes of fever (37.8-41°C, or, 100.04-105.8°F), vomiting, diarrhea, and fatigue.	Blood Smear, ELISA(NS1/ IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV (no serotype)
39	Onyedibe <i>et al.</i> , 2012	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	529	35	6.62%	Ages between < 18 and 58 years	Episodes of fever (axillary temperature > 37.8°C/100.04°F).	Blood smear, ELISA(IgM/IgG/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)

40	Oyero <i>et al.</i> , 2014	Nigerian, Africa	Analytical cross-sectional studies	188	19	10.11%	Ages between 4 and 82 years	Acute fever (> 38°C)	NM ELISA(IgG/IgM,NS1)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
41	Pande <i>et al.</i> , 2010	India, Asia	Case report	1	1	100%	25 years	Fever (temperature = 101°F, or, 38.3°C), dyspnoea, erythematous rash.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgG/ IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
42	Raja <i>et al.</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	100	3	3.0%	Ages between 5 and ≥ 60 years	Fever, abdominal pain and bleeding.	Blood smear, RDT/ ELISA	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV(no serotype)
43	Rao <i>et al.</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1980	22	1.11%	Ages between 5 and > 15 years	Febrile illness (38.3–39.4°C / 100.94–102.92°F), headache, retro-orbital pain, fever for 2–15 days.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM/ IgG, NS1) RT-PCR	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
44	Saksena <i>et al.</i> , 2017	India, Asia	Case report	1	1	100%	17 years	Fever, chills in the last 5-6 days, abdominal pain, and vomiting.	RMAT, PCR, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
45	Santana <i>et al.</i> , 2010	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	111	2	1.80%	Ages > 18 years	Episodes of fever, headache, and shivering.	Blood smear, RT-PCR, Nested-PCR	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1
46	Schwarz <i>et al.</i> , 2017	Madagascar, Africa	Analytical cross-sectional studies	1216	2	0.16%	Pregnant women, all ages	NM	ELISA (IgG/IgM), IIFA, PCR	<i>Plasmodium falciparum</i> and ZIKV
47	Serre <i>et al.</i> , 2015	Spain, Europe	Case report	1	1	100%	27 years	Fever, constipation, and joint pain.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(IgM/ IgG/NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV-4
48	Shah; Mehta 2017	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	8364	27	0.32%	NM	Fever compatible with malaria and/or dengue.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)

49	Singh <i>et al.</i> , 2014	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1141	9	0.79%	Ages between 12 and 80 years	Acute febrile illness.	Blood smear, ELISA(IgM, NS1)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
50	Sow <i>et al.</i> , 2016	Senegal, Africa	Analytical cross-sectional studies	13845	19	0.13	Ages between 1 and 90 years	Acute febrile illnesses (> 38 °C), headache, myalgia, eye pain, arthralgia.	Blood smear, RDT, ELISA (IgM), RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV/CHIKV/ZIKV/YLWF (no serotype)
51	Stoler <i>et al.</i> , 2015	Ghana, Africa	Analytical cross-sectional studies	218	7	3.21%	Ages between 2 and 14 years	Febrile illness, headache, nausea, chills.	RDT, ELISA(IgM/ IgG), RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
52	Swoboda <i>et al.</i> , 2014	Bangladesh, Asia	Analytical cross-sectional studies	659	5	0.76%	Ages between 0 and 90 years	Fever > 37.5°C, fatigue, fever, dizziness and headache.	RDT, PCR, Blood smear, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> and DENV (no serotype)
53	Thangaratham <i>et al.</i> , 2006	India, Asia	Case report	1	1	100%	22 years	Fever > 39° C, chills, rigors, cough up to 3 days.	Blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)
54	Ward <i>et al.</i> , 2006	East Timor, Asia	Case report	1	1	100%	7 years	Fever, headache, fatigue, anorexia.	Blood Smear, RDT, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
55	Yasir <i>et al.</i> , 2014	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	159	5	3.74%	Ages > 12 years	Acute febrile illness and found to have thrombocytopenia.	Blood smear, IgM	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
56	Yong <i>et al.</i> , 2012	Indonesia, Asia	Case report	1	1	100%	49 years	Fever, chills, rigors, myalgia.	Blood smear, ELISA (IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)

Subtitles: Num. – Number Article, N – Sample Size, ML/ABV – Malaria/Arbovirus Coinfection, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, PCR – Polymerase Chain Reaction, RDT – Rapid Diagnostic Test, DENV – Dengue Virus, CHIKV – Chikungunya, ZIKV – Zika virus, YFV – Yellow fever virus, NM – Not Mentioned.

Table II. Prevalence Ratio and Effect Size of symptoms that *Plasmodium*/arboviruses coinfecting individuals may develop, according to the studies in this systematic review.

Symptoms	N (%)	P.R	p-value	E.S
Headache				
Malaria	2147 (17.6)	3.88 (3.63, 4.14)	0.000	0.440
Arbovirus	3615 (46.9)	10.32 (9.74, 10.94)		
Coinfection	413 (56.2)	12.37 (11.39,13.44)		
Control	1323 (4.5)	1		
Vomiting				
Malaria	1934 (15.9)	4.76 (4.42, 5.13)	0.000	0.385
Arbovirus	2690 (34.9)	10.48 (9.78, 11.22)		
Coinfection	413 (56.2)	16.87 (15.44, 18.44)		
Control	970 (3.3)	1		
Nausea				
Malaria	1620 (13.3)	4.02 (3.72, 4.34)	0.000	0.317
Arbovirus	2215 (28.7)	8.7 (8.1, 9.34)		
Coinfection	255 (34.7)	10.51 (9.35, 11.81)		
Control	962 (3.3)	1		
Abdomen pain				
Malaria	1399 (11.5)	417.58 (208.49,836.39)	0.000	0.364
Arbovirus	1702 (22.1)	803.71 (401.46, 1608.99)		
Coinfection	290 (39.5)	1436.68 (714.42, 2889.14)		
Control	8 (0)	1		
Joint pain				
Malaria	881 (7.2)	NA	0.000	0.336
Arbovirus	1610 (20.9)	NA		
Coinfection	79 (10.7)	NA		
Control	0 (0)	1		
Arthralgia				
Malaria	533 (4.4)	3.53 (3.09, 4.02)	0.000	0.269
Arbovirus	1293 (16.8)	13.53 (12.07, 15.16)		
Coinfection	128 (17.4)	14.05 (11.65, 16.96)		
Control	361 (1.2)	1		
Rash				
Malaria	791 (6.5)	NA	0.000	0.506
Arbovirus	2974 (38.6)	NA		
Coinfection	183 (24.9)	NA		
Control	0 (0)	1		
Chills				
Malaria	381 (3.1)	NA	0.000	0.229
Arbovirus	322 (4.2)	NA		
Coinfection	158 (21.5)	NA		
Control	0 (0)	1		
Myalgia				
Malaria	687 (5.6)	1.24 (1.13, 1.36)	0.000	0.225
Arbovirus	1507 (19.5)	4.3 (4.01, 4.61)		
Coinfection	212 (28.8)	6.35 (5.6, 7.2)		
Control	1323 (4.5)	1		
Diarrhea				

Malaria	1642 (13.5)	NA		
Arbovirus	2117 (27.5)	NA		
Coifection	290 (39.5)	NA	0.000	0.397
Control	0 (0)	1		
Febrile syndrome				
Malaria	12199 (100)	1 (1, 1)		
Arbovirus	7711 (100)	1 (1, 1)		
Coinfection	735 (100)	1 (1, 1)	0.000	0.022
Control	29096 (99.9)	1		

Subtitle: NA – Not Applicable.

For Review Only

Table III. Multinomial Logistic Regression, with the Odds Ratio (OR) as the measure of effect, and their respective 95% Confidence Intervals (95% CI), regarding patient-reported symptoms in this systematic review.

Variables	Group 1		Group 3	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%
Malaria	14.95	55.64 - 85.53	2.14	1.97 - 2.33
Arbovirus	16.32	54.27 - 86.91	6.01	5.54 - 6.53
Coinfection	16.84	53.75 - 87.42	14.92	12.49 - 17.82
Control	1		1	

For Review Only

Table IV. Types of diagnoses and frequency used to identify Malaria/Arboviral Disease of the studies in this systematic review.

GROUPS	TYPES OF DIAGNOSTIC TESTS / FREQUENCY (%)																										
	BS		RDT		PCR		RT-PCR		Nested PCR		ELISA (NS1)		ELISA (IGM)		ELISA (IGG)		ELISA (IGM/IGG)		Blood Culture		Virus Isolation		NT		TOTAL		
	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	RP	%	P (n)	TPCa	%
ML	11.960	89.43	9.499	71.03	905	7.57	NA	NA	676	5.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44	0.33	13,374	22,989	171.89
ML/ABV	698	93.57	431	57.77	87	11.66	NA	NA	46	6.17	335	44.91	645	86.46	166	22.25	220	29.49	17	2.28	9	1.21	120	16.09	746	3,129	419.44
ABV	NA	NA	1.033	13.87	262	3.52	1,206	16.19	848	11.38	4,516	60.63	6,166	82.78	2,346	31.49	1536	20.62	68	0.91	220	2.95	115	1.54	7449	18,316	245.89
DENV	NA	NA	979	14	227	3.26	1,206	17.34	845	12.15	4,516	64.91	5,894	84.72	2,122	30.50	1373	19.74	68	0.98	220	3.16	115	1.65	6,957	17,565	252.48
CHIKV	NA	NA	10	2.37	33	7.82	NA	NA	3	0.71	NA	NA	238	56.40	208	49.29	115	27.25	NA	NA	NA	NA	-	-	422	607	143.84
ZIKV	NA	NA	44	77.19	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23	40.35	16	28.07	48	84.21	NA	NA	NA	NA	-	-	57	131	229.82
YFV	NA	NA	NA	NA	2	15.38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11	84.62	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	13	13	100.00

Subtitle: BS – Blood Smear, RDT – Rapid Diagnostic Tests, PCR – Polymerase Chain Reaction, RT-PCR – Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction, Nested PCR – Nested Polymerase Chain Reaction, ELISA (NS1) – Enzyme-linked Immunosorbent Assay for NS1 Antigen, ELISA (IgM) – Enzyme-linked Immunosorbent Assay for M Immunoglobulin, ELISA (IgG) – Enzyme-linked Immunosorbent Assay for G Immunoglobulin, ELISA (IgM/IgG) – Enzyme-linked Immunosorbent Assay for M and G Immunoglobulins, NT – Analysis Type Not Mentioned, RP – Reported Positives, P (n) – Number of Individuals with Positive Results, TPCa – Total Positive Case Analysis, ML – Malaria, ABV – Arbovirus, DENV – Dengue Virus, CHIKV – Chikungunya Virus, ZIKV – Zika Virus, YFV – Yellow Fever Virus, NA – Not Applicable.

[Supplementary data (Table I)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology, and diagnosis of coinfections between *Plasmodium* and Dengue virus.

Num.	Citation	Place/ Continent	Study design	N	Positive for Coinfection	Coinfection (%)	Demography	Symptomatology	Diagnostic test ML/DENV	Remarks
1	Sow <i>et al</i> , 2016	Senegal, Africa	Analytical cross-sectional studies	13,845	1	0.007	Ages between 1 and 90 years	Acute febrile illnesses (> 38 °C), headache, myalgia, eye pain, arthralgia.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM), RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
2	Pande <i>et al</i> , 2010	India, Asian	Case report	1	1	100	25 years	Fever(101°F or 38.3°C), dyspnoea, erythematous rash.	Blood smear, ELISA(NS1/IgG/ IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV (no serotype)
3	Ward <i>et al</i> , 2006	East Timor, Asia	Case report	1	1	100	7 years	Fever, headache, fatigue, anorexia.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
4	Chipwaza <i>et al</i> , 2014	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	364	31	08.5	Ages between 2 and 13 years	Fever, measured axillary or rectal temperature (37.5 or 38°C / 99.5 or 100.4°F)	Blood smear, ELISA(IgM/IgG), PCR	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
5	Issarangoon <i>et al</i> , 2014	Thailand, Asia	Case report	1	1	100	11 years	Fever, chills.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
6	Chong <i>et al</i> , 2017	Malaysia, Asia	Case report	1	1	100	59 years	Fever, headache, myalgia, arthralgia, and poor oral intake.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium knowlesi</i> and DENV (no serotype)
7	Ayorinde <i>et al</i> , 2016	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	60	1	1.67	Ages between 3 and 70 years	Fever, chills, headache, joint, muscle and body pains.	Blood smear, RDT, PCR, ELISA (NS1/ IgM/ IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV (no serotype)
8	Assir <i>et al</i> , 2014	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	856	17	1.99	Ages between 12 and 32 years	Fever lasting 2-10 days, myalgia, arthralgia, retro-orbital pain.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> and DENV-2
9	Ahmad S <i>et al</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	223	9	4.03	Ages between 22 and 56 years	Acute febrile illness (< 2 weeks), associated with nausea, vomiting, and headache.	Blood smear, ELISA (IgM)	<i>Plasmodium. vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV (no serotype)
10	Alam <i>et al</i> , 2013	India, Asia	Case report	1	1	100	42 years	Fever, chills, rigor, profound generalized weakness for the last 3 days, altered sensorium (cerebral malaria and dengue).	Blood smear, RDT, ELISA (NS1 IgM/ IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)
11	Arya <i>et al</i> , 2005	India, Asia	Case report	2	2	100	35 and 63 years	Fever, chills, and stiffness for the last four days, with vomiting and abdominal pain.	Blood smear, ELISA(NS1/IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-2, DENV-3
12	Idoko <i>et al</i> , 2015	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	340	2	0.59	All ages	Febrile complaints (temperature > 37.5°C / 99.5°F).	Blood Smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
13	Yasir <i>et al</i> , 2014	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	159	5	3.14	Ages > 12 years	Acute febrile illness and thrombocytopenia.	Blood smear, IgM	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV (no serotype)

1	14	Areeqi <i>et al</i> , 2020	Yemen, Asia	Analytical cross-sectional studies	270	82	30.37	Ages between 15 and 60 years	Episodes of fever, headache, arthralgia, myalgia, and retro-orbital pain.	Blood smear, RDT, ELISA (IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> and <i>P.vivax</i> , DENV (no serotype)
2											
3											
4	15	Mendonça <i>et al</i> , 2015	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	72	30	41.67	Ages between 20 and 44 years	Acute febrile syndrome.	Blood smear, PCR/ RT-PCR, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
5											
6	16	Magalhães <i>et al</i> , 2014	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	1,578	44	2.79	Ages between < 14 and 60 years	Episodes of fever in the past 10 days.	Blood smear, RT-PCR,ELISA (IgM/NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-2 , DENV-4
7											
8											
9	17	Abbasi A <i>et al</i> , 2009	Pakistan, Asia	Analytical cross-sectional studies	213	24	11.27	Ages between 13 and 70 years	Fever ≤ 10 days duration, severe body aches, rash and bleeding.	Blood smear, ELISA (IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and <i>P. falciparum</i> , DENV (no serotype)
10											
11											
12	18	Epelboin <i>et al</i> , 2012	French Guiana, South America	Analytical cross-sectional studies	208	104	50.00	Ages between 15 and 75 years	Episodes of fever above 40°C, tachycardia, initial hypotension, nausea.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1/ IgM/IgA)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , and DENV-1, DENV- 2/DENV-3
13											
14	19	Faruque <i>et al</i> , 2012	Bangladesh, Asian	Analytical cross-sectional studies	720	1	0.14	4 years	Febrile patients >38°C, headache, body aches, muscle pain.	RDT compatible with blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)
15											
16	20	Magalhães <i>et al</i> , 2012	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	132	11	8.33	Ages between 16 and 92 years	Febrile, chills, myalgias, arthralgias, headache.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(NS1)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV-3, DENV-4
17											
18	21	Che rahim <i>et al</i> , 2017	Malaysia), Asia	Case report	1	1	100	59 years	Dyspnoea, chest discomfort, dry cough.	Blood smear, PCR, ELISA (NS1)	<i>Plasmodium knowlesi</i> and DENV (no serotype)
19											
20											
21	22	Deresinski <i>et al</i> , 2006	India, Asian	Case report	1	1	100	27 years	Myalgia (1 day before returning home to California from India after a 3 month stay in that country).	Blood smear, ELISA(IgM/ IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV (no serotype)
22											
23											
24	23	Mittal <i>et al</i> , 2015	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	2,547	11	0.43	≥ 18 years	Febrile illness with duration of 5-14 days, rash, hepatomegaly and abdominal pain.	Blood smear, RDT, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV (no serotype)
25											
26											
27	24	Halsey <i>et al</i> , 2016	Peru, South America	Analytical cross-sectional studies	95	17	17.89	Ages between 5 and 17 years	Fever measured axillary > 37.5°C, abdominal pain, nausea, vomiting.	Blood Smear, PCR, ELISA (IgM/IgG) immunofluorescence	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1, DENV-3
28											
29	25	Kaushik <i>et al</i> , 2007	India, Asia	Case report	1	1	100	26 years	Fever, headache, severe body pain and nausea for 10 days, chills every other day.	Blood smear, ELISA(IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
30											
31	26	Saksena <i>et al</i> , 2017	India, Asia	Case report	1	1	100	17 years	Fever, chills in the last 5-6 days, abdominal pain, and vomiting.	Rapid micro-agglutination test (RMAT), PCR, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
32											
33											
34	27	Santana <i>et al</i> , 2010	Brazil, South America	Analytical cross-sectional studies	111	2	1.80	Ages > 18 years	Episodes of fever, headache, and shivering.	Blood smear, RT-PCR, Nested-PCR	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV-1
35											
36											
37	28	Lupi <i>et al</i> , 2015	Brazil, South America	Case report	1	1	100	52 years	Chills, fever, headache, arthralgia, myalgia, choluria.	Blood smear, RDT, PCR, ELISA (IgM/ IgG/NS1)	<i>Plasmodium ovale</i> and DENV(no serotype)
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											

1	29	McGready <i>et al</i> , 2010	Thailand, Asia (Burmese border)	Analytical cross-sectional studies	209	1	0.48	Ages between 15 and 41 years	Febrile episodes up to 3 days (aural temperature 37.5°C), headache, anorexia, muscle pain.	Blood smear, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV(no serotype)
2											
3	30	Yong <i>et al</i> , 2012	Indonesia, Asia	Case report	1	1	100	49 years	Fever, chills, rigors, myalgia.	Blood smear, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)
4											
5	31	Stoler <i>et al</i> , 2015	Ghana, Africa	Analytical cross-sectional studies	218	7	3.21	Ages between 2 and 14 years	Febrile illness, headache, nausea, chills.	RDT, ELISA(IgM/ IgG), RT-PCR	<i>Plasmodium sp.</i> , and DENV(no serotype)
6											
7	32	Bhagat <i>et al</i> , 2014	India, Asia	Case report	3	3	100	Ages between 8 months and 12 years	Fever for 5-8 days, cough, and bodyache.	Blood smear, RDT ELISA(NS1, IgM/IgG)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV(no serotype)
8											
9	33	Mushtaq <i>et al</i> , 2013	India, Asia	Case report	1	1	100	25 years	Fever, chills, myalgias, headache, severe headache, and high fever of 102°F (38.9°C).	Malaria Ag (pLDH/ HRP2), blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
10											
11	34	Serre <i>et al</i> , 2015	Spain, Europe	Case report	1	1	100	27 years	Fever, constipation, and joint pain.	Blood smear, RT-PCR, ELISA(IgM/ IgG/NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV-4
12											
13	35	Kasper <i>et al</i> , 2012	Cambodia, Asia	Analytical cross-sectional studies	9,997	15	0.15	Ages between 8 and 17 years	Fever in the last 24 hours and for < 10 days, muscle pain.	Blood smear, ELISA (IgM/IgG), Nested PCR,	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
14											
15	36	Oyero <i>et al</i> , 2014	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	188	19	10.11	Ages between 4 and 82 years	Acute fever (> 38°C)	NM ELISA(IgG/IgM,NS1)	<i>Plasmodium sp.</i> , and DENV(no serotype)
16											
17	37	Carme <i>et al</i> , 2009	French Guiana, South American	Analytical cross-sectional studies	1723	17	0.99	NM	Episodes of fever lasting up to 4 days.	Blood smear, ELISA(IgM), RT-PCR, virus isolation	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and <i>P. malariae</i> , DENV-1, DENV-3
18											
19	38	Charrel <i>et al</i> , 2005	France, Europe	Case report	1	1	100	37 years	Fever, conjunctival jaundice, vomiting, diarrhea.	Blood smear, IgM/IgG ELISA	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV-3
20											
21	39	Kolawole <i>et al</i> , 2017	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	176	5	2.84	Ages between < 10 and 70 years	Febrile illness	RDT, ELISA(IgM ELISA) RT-PCR	<i>Plasmodium sp.</i> , and DENV(no serotype)
22											
23	40	Mohapatra <i>et al</i> , 2012	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	469	27	5.76	NM	Fever for < 7 days, running nose, myalgia, headache and bleeding manifestations.	Blood smear, ELISA(IgM/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV(no serotype)
24											
25	41	Mørch <i>et al</i> , 2017	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1,564	58	3.71	≥ 5 years	Fever temperature ≥ 38°C (100.4°F) and febrile illness of 2–14 days duration.	Blood smear, ELISA(IgM/IgG/NS1) and blood cultures.	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)
26											
27	42	Mueller <i>et al</i> , 2014	Cambodia, Asia	Analytical cross-sectional studies	1,193	27	2.26	Ages between 7 and 49 years	Febrile illness (> 38°C), sore throat, cough, and running nose.	RDT, Nested-PCR and RT-PCR.	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
28											
29	43	Nkenfou <i>et al</i> , 2021	Cameroon, Africa	Analytical cross-sectional studies	349	68	19.48	Ages between 6 months to 15 years	Children presenting episodes of fever (37.8 - 41°C / 100.04 - 105.8°F), vomiting, diarrhea, and fatigue.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM/IgG)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> and DENV(no serotype)
30											
31	44	Onyedibe <i>et al</i> , 2012	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	529	35	6.62	Ages between < 18 and 58 years	Episodes of fever (axillary temperature > 37.8°C / 100.04°F).	Blood smear, ELISA(IgM/ IgG/ NS1)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											

1	45	Raja <i>et al</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	100	3	3.00	Ages between 5 and ≥ 60 years	Fever, abdominal pain, and bleeding.	Blood smear, RDT/ ELISA	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV(no serotype)
2	46	Rao <i>et al</i> , 2016	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1,980	22	1.11	Ages between 5 > 15 years	Febrile illness (38.3–39.4°C / 100.94–102.92°F), headache, retro-orbital pain. Fever for 2–15 days.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM/ IgG, NS1) RT-PCR	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> and DENV(no serotype)
3	47	Shah and Mehta, 2017	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	8,364	27	0.32	NM	Fever compatible with malaria and/or dengue.	Blood smear, ELISA(NS1/ IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)
4	48	Singh <i>et al</i> , 2014	India, Asia	Analytical cross-sectional studies	1141	9	0.79	Ages between 12 and 80 years	Acute febrile illness.	Blood smear, ELISA(IgM, NS1)	<i>Plasmodium</i> sp., and DENV(no serotype)
5	49	Swoboda <i>et al</i> , 2014	Bangladesh, Asia	Analytical cross-sectional studies	659	5	0.76	Ages between 0 and 90 years	Fever > 37.5°C, fatigue, dizziness, and headache.	RDT, PCR, blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> and DENV(no serotype)
6	50	Thangaratham <i>et al</i> , 2006	India, Asia	Case report	1	1	100	22 years	Fever > 39°, chills, rigors, cough up to 3– days.	Blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> and DENV(no serotype)
7	51	Chander <i>et al</i> , 2009	India, Asia	Case report	1	1	100	28 years	Fever, chills in the last 7 days, abdominal pain, vomiting.	Blood smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium falciparum</i> and DENV(no serotype)

16 **Subtitles:** Num. – Number Article, N – Sample Size, ML/DENV – Malaria/Dengue Virus Coinfection, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, NS1 – Dengue Non-Structural Protein-1, PCR – Polymerase Chain
 17 Reaction, RDT – Rapid Diagnostic Test, DENV – Dengue Virus, NM – Not Mentioned.

[Supplementary data (Table II)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology and diagnosis of coinfections between *Plasmodium* and Chikungunya virus.

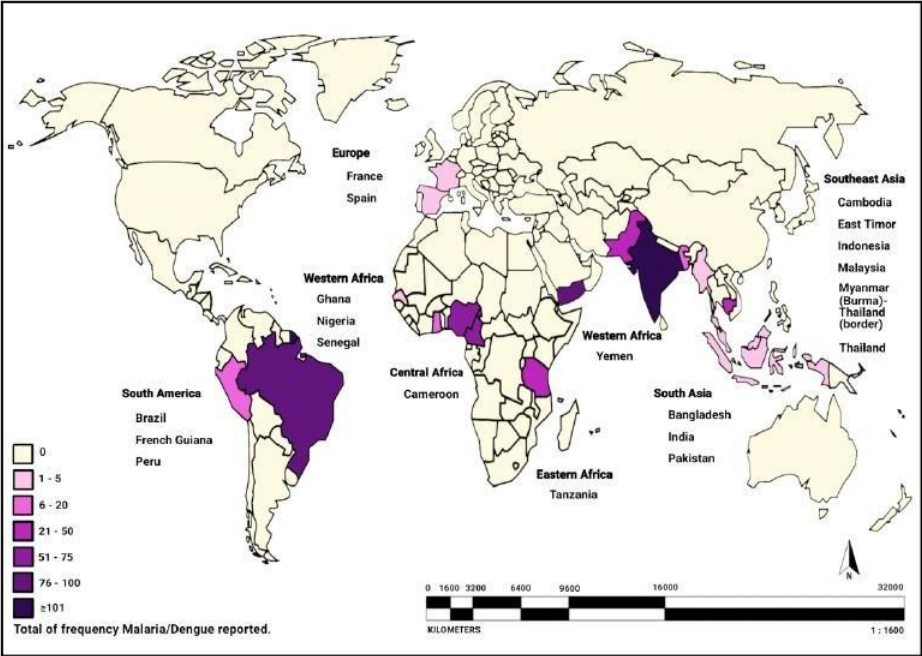
Num.	Citation	Place/ Continent	Study design	N	Positive for Coinfection	Coinfection (%)	Demography	Symptomatology	Diagnostic test ML/CHIKV	Remarks
1	Sow <i>et al</i> , 2016	Senegal, Africa	Analytical cross-sectional studies	1,3845	3	0.021	All ages between 1 and 90 years	Acute febrile illnesses (> 38 °C), headache, myalgia, eye pain, arthralgia.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM), RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)
2	Chipwaza <i>et al</i> , 2014	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	364	2	0.55	Ages between 2 and 13 years	Fever, measured axillary or rectal temperature (37.5 or 38°C / 99.5 or 100.4°F)	Blood smear, ELISA(IgM/ IgG), PCR	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)
3	Ayorinde <i>et al</i> , 2016	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	60	9	15.00	Ages between 3 and 70 years	Fever, chills, headache, joint, muscle and body pains.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P.</i> <i>falciparum</i> and CHIKV (no serotype)
4	Kinimi <i>et al</i> , 2018	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	400	8	2.00	Ages between < 10 and 50 years	Fever > 38°C, headache, skin rashes, joint pain.	Blood smear, RDT, ELISA(IgM/ IgG)	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)
5	Mugabe <i>et al</i> , 2018	Mozambique Africa	Analytical cross-sectional studies	163	2	1.23	Ages between 5 and > 40 years	Acute febrile illness, fever > 37.5°C, headache, arthralgia, myalgia.	RDT, ELISA(IgM/ IgG/NS1), RT- qPCR	<i>Plasmodium falciparum</i> and CHIKV (no serotype)
6	Ndossi <i>et al</i> , 2016	Tanzania, Africa	Analytical cross-sectional studies	448	13	2.90	Ages between 2 and 70 years	Participants without complaints, randomly selected.	Blood Smear, ELISA(IgM)	<i>Plasmodium</i> sp. and CHIKV (no serotype)

Subtitles: Num. – Number Article, N – Sample Size, ML/CHIKV – Malaria/Chikungunya Virus Coinfection, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, PCR – Polymerase Chain Reaction, RDT – Rapid Diagnostic Test, CHIKV – Chikungunya Virus.

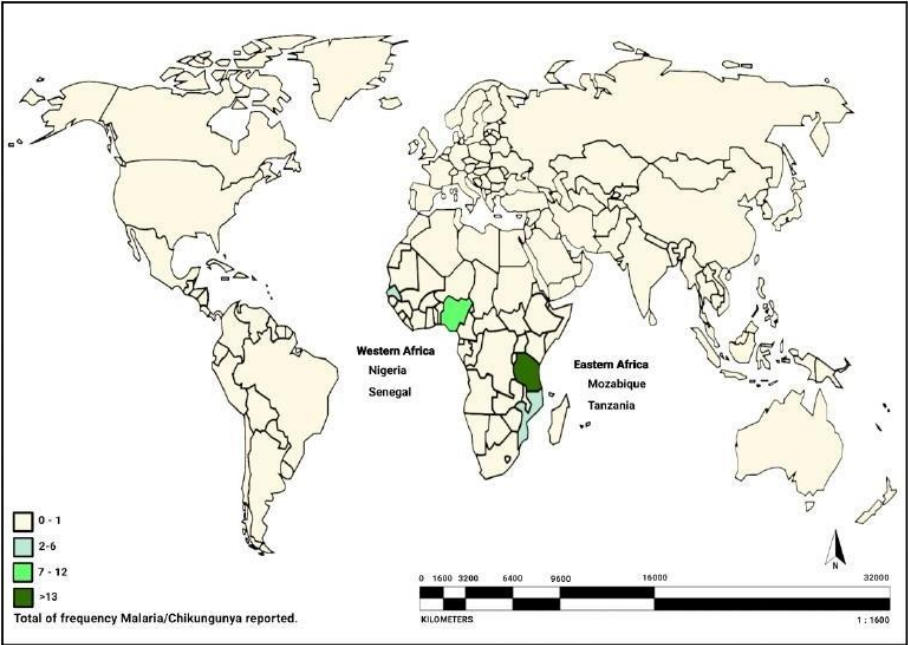
[Supplementary data (Table III)]. Studies for the systematic review on the worldwide distribution, symptomatology and diagnosis of coinfections between *Plasmodium* and Zika virus, *Plasmodium* and Yellow Fever virus.

Num.	Citation	Place/ Continent	Study design	N	Positive for Coinfection	Coinfection (%)	Demography	Symptomatology	Diagnostic test ML/ZIKV or ML/YFV	Remarks
1	Sow <i>et al</i> , 2016	Senegal, Africa	Analytical cross-sectional studies	1,3845	8	0.13	All ages between 1 and 90 years	Acute febrile illnesses (> 38 °C), headache, myalgia, eye pain, arthralgia.	Blood smear, RDT, ELISA (IgM), RT-PCR	<i>Plasmodium</i> sp., ZIKV, DENV (no serotype), <i>Plasmodium</i> sp. and YFV
2	Otu <i>et al</i> , 2020	Nigeria, Africa	Analytical cross-sectional studies	118	15	12.71	All ages between 1 and 78 years	Fever > 37.5°C.	RDT, ELISA (IgM/IgG) Immunochromatography	<i>Plasmodium</i> sp. and ZIKV
3	Schwarz <i>et al</i> , 2017	Madagascar, Africa	Analytical cross-sectional studies	1,216	2	0.16	Pregnant women, all ages	NM.	ELISA (IgG/IgM) IIFA, PCR	<i>Plasmodium falciparum</i> and ZIKV

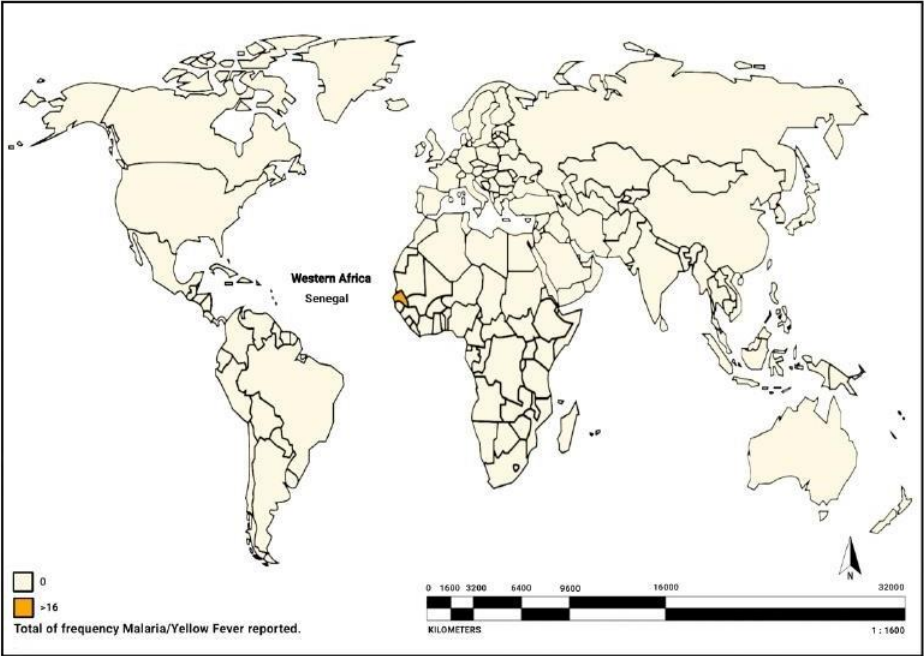
Subtitles: Num. – Number Article, N – Sample Size, ML/ZIKV – Malaria/Zika Virus Coinfection, ML/YFV – Malaria/Yellow Fever Virus Coinfection, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, PCR – Polymerase Chain Reaction, RDT - Rapid Diagnostic Test, CHIKV – Zika Virus, NM – Not Mentioned.



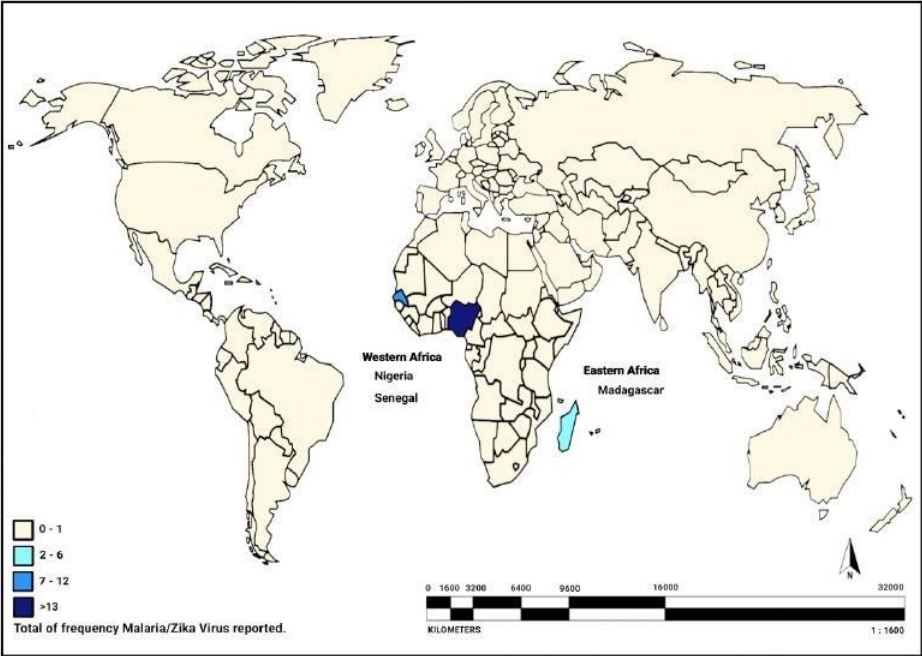
541x406mm (96 x 96 DPI)



753x565mm (138 x 138 DPI)



753x565mm (138 x 138 DPI)



753x565mm (138 x 138 DPI)

ANEXO - II

**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEN
- RONDÔNIA**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo soroepidemiológico de arboviroses em pacientes com malária no estado de Rondônia, na Amazônia Ocidental.

Pesquisador: ARMANDO DE FREITAS NOGUERA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 48453521.7.0000.0011

Instituição Proponente: RONDONIA SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.326.111

Apresentação do Projeto:

Conforme a documentação apresentada pelo pesquisador, trata-se da submissão de respostas às pendências emitidas por meio do Parecer Consubstanciado nº 5.206.645 de 20 de Janeiro de 2022. As informações sobre o projeto original de centro coordenador foram abaixo retiradas do arquivo Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1765379.pdf, de 14/02/2022, versão 4: Desenho do estudo: Trata-se de um estudo prospectivo, no qual os pacientes positivos para malária, serão testados para arboviroses, além disso, serão acompanhados após a confirmação da coinfeção, com intuito de observar a evolução clínica do paciente, além de delimitar situação de casualidade e perfil epidemiológico. Seleção da Amostra: os pacientes candidatos a participarem deste estudo supracitado são aqueles encaminhados via sistema estadual de regulação de Rondônia - SISREG/RO, oriundos da atenção básica (após tratamento ambulatorial), atenção especializada e/ou assistência hospitalar (avaliações de pós alta médica e acompanhamento de controle de cura), com intuito acompanhamento especializado ambulatorial, e positivos para malária, e apresentando quadro clínico compatível para coinfeção por arbovirose, devidamente identificados pelo corpo médico especializado, (exclusivamente Dr. Armando de Freitas Nogueira), os pacientes serão encaminhados para o Laboratório de Patologia e Análises Clínicas de Rondônia – LEPAC, que procederá na coleta das amostras de sangue e respectiva análise, momento supervisionado diretamente pelo pesquisador farmacêutico Marcelo de Lima Arouca. Cabe ainda ressaltar que estefluxo de atendimento ambulatorial de pacientes não é novo no Estado de

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

UF: RO

Município: PORTO VELHO

CEP: 76.812-329

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



CENTRO DE PESQUISA EM MEDICINA TROPICAL - CEPEN - RONDÔNIA



Continuação do Parecer: 5.326.111

Rondônia, e ocorre de forma

contínua e corriqueira no ambulatório de Infectologia na POC, independentemente das atividades exercidas pelo Centro de Medicina Tropical de Rondônia - CEMETRON, que é a referência estadual consagrada para o tratamento da malária. Análise dos dados: A amostra será avaliada com criação de banco de dados e análise através de programa Epi-Info, com descrição de variáveis categóricas e contínuas, testes de regressão logística, e avaliação da reprodutibilidade de testes diagnósticos por verificação de concordância dos resultados e comparação de métodos diagnósticos diferentes, mediante taxa global de concordância e indicador.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a coinfeção de plasmódio-arbovirus, doenças febris, através de imunoensaios, em pacientes com diagnóstico parasitológico prévio de malária, com exame sorológico para as arboviroses: dengue, mayaro, oropouche, zika vírus, ou chikungunya, fornecendo evidências desta coinfeção.

Objetivo Secundário:

Analisar laboratorialmente a infecção aguda de Dengue, Mayaro, Oropouche, Chikungunya, utilizando amostras de soro coletadas nos pacientes com resultado positivos para pesquisa de plasmódio pela microscopia.

Descrever as características dos casos estudados, em relação a pessoa, tempo, e lugar e estudar a exposição a fatores de risco.

Verificar o desfecho dos casos através de consulta de prontuários, para identificar os critérios de inclusão ou exclusão no estudo. Definir a proporção de doenças infecciosas na região de Rondônia, para dar evidências científicas para terapêutica empírica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1765379.pdf, de 14/02/2022, versão 4, os

riscos são: Riscos:

Toda intervenção no corpo de uma pessoa pode gerar algum tipo de desconforto, assim os seus riscos físicos e orgânicos como participante deste estudo, estão diretamente ligados a coleta do

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEN
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

sangue, ou punção venosa, que é um procedimento em que uma veia é perfurada pela inserção de uma agulha através da pele para obter uma amostra do sangue, por isso, um procedimento invasivo e possui riscos na sua execução, que são: ansiedade / medo da coleta; reação vaso-vagal: trata-se de um reflexo involuntário do sistema nervoso que faz com que o coração comece um ritmo lento (bradicardia); sangramento persistente; hematoma; alergia; e infecção. Caso algo de diferente ocorra neste momento da coleta do sangue, o

assistente de pesquisa, responsável pela coleta, Marccelo de Lima Arouca, farmacêutico, deve ser imediatamente informado pelo telefone (69) 99286-9993, caso necessário o(a) participante será encaminhado(a) para uma avaliação do médico do estudo. Há uma possibilidade de riscos de ordem física e orgânica relacionados a acidentes no manuseio do material coletado, mas este é exclusivo da equipe de trabalhadores do laboratório,

sem mencionar a eventual solicitação de recoleta, caso o material acidentalmente não sirva mais para o estudo. Outra provável possibilidade de desconforto pode se dar na utilização dos dados pessoais coletados pelos questionários da pesquisa, estes são de origem psicológica, intelectual ou emocional, e entre eles existe a possibilidade de constrangimento ao responder as questões da ficha de notificação, desconforto, estresse, quebra de sigilo, dano, cansaço ao responder às perguntas, e quebra do anonimato. Porém toda a equipe da pesquisa deverá zelar em tomar medidas de prevenção visando garantir o segredo, do sigilo e da privacidade para responder as perguntas, e estas ações de resguardo dos seus dados passam por não identificar nenhum dado pelo seu nome para que seja mantido o anonimato, da mesma forma que o(a) participante recebeu estes esclarecimentos contidos neste documento a equipe da pesquisa também receberá esclarecimentos prévios sobre o acesso e o sigilo da pesquisa.

Benefícios:

Os participantes e/ou sua comunidade usufruirão dos seguintes proveitos diretos ou indiretos auferidos em decorrência de sua participação na pesquisa: melhoria do diagnóstico e tratamento da patologia, de imediato e de forma direta, poderão gozar de tratamento mais ajustado a morbidade devidamente diagnosticada, dentro dos limites do elenco terapêutico da RENAME do SUS; ou posteriormente e de forma indireta, uma vez que se espera o progresso e consolidação dos estudos epidemiológicos, a comunidade a qual os participantes se inserem, poderão receber orientações pertinentes a prevenção e/ou comportamento de risco no que se refere à coinfeção malária-arboviroses.

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

UF: RO

Município: PORTO VELHO

CEP: 76.812-329

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



CENTRO DE PESQUISA EM MEDICINA TROPICAL - CEPEN - RONDÔNIA



Continuação do Parecer: 5.326.111

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa trata de um estudo nacional, prospectivo, unicêntrico com duas instituições coparticipantes (Policlínica Oswaldo Cruz e LABORATÓRIO ESTADUAL DE PATOLOGIA E ANÁLISES CLÍNICAS DE RONDÔNIA), com pretensão de inclusão de 100 participantes a serem distribuídos nos braços: Grupo com malária e Grupo com co-infecção malária e arboviroses, segundo os seguintes critérios de inclusão informados no Arquivo:PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1765379.pdf, Data de Submissão do Projeto: 14/02/2022, VERSÃO 4.

Critério de Inclusão:

Diagnóstico prévio de plasmódio. Os pacientes selecionados terão que atender as seguintes condições de terem febre com duração máxima de sete dias, e sintomas iniciados até 28 dias da data das amostras, terem sido regulados para o ambulatório de infectologia da Policlínica Oswaldo Cruz - POC, pelo SISREG/RO.

Critério de Exclusão:

Não participarão do estudo os pacientes com menos de dezoito anos, prisioneiros, os pacientes indígenas, gestantes e nutrizes, pacientes com transtornos mentais ou de comportamento que os tornem incapazes de dar o consentimento informado, os pacientes que não forem localizados posteriormente através do telefone de contato.

O ambulatório de infectologia da Policlínica Oswaldo Cruz atende somente pacientes regulados pelo Sistema Estadual de Regulação com idades acima de 18 anos, e não haverá a possibilidade de inclusão de grupos vulneráveis, pois o próprio sistema de regulação não autoriza o agendamento do grupo infantil em questão. O ambulatório de infectologia pediatria e ambulatório de pediatria são realizados pelo Estado no Hospital Infantil

Cosme e Damião e na rede municipal de saúde, e não há a possibilidade em hipótese alguma de agendamento de menores de 18 anos, pois a POC não é referência infantil. Os participantes devem possuir plena consciência e autonomia dos próprios atos no momento de prestar as informações a equipe de pesquisa, além de incidirem na faixa etária de 18 a 65 anos completos.

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEN
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Recomendações gerais para a execução dos projetos:

- Respeitar o participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio da manifestação expressa, livre e esclarecida;
- Ponderar entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;
- Garantir que danos previsíveis sejam evitados; e
- Ter relevância social, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio humanitária.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A análise das respostas às pendências elencadas no Parecer Consubstanciado nº 5.206.645

de 20 de Janeiro de 2022 foram discutidas em reunião e consideradas como atendidas, conforme detalhamento a seguir:

Pendência 1. A hipótese apresentada pelo pesquisador (Em se tratando da co-infecção de malária e demais arboviroses, devemos mensurar quali e quantitativamente estas ocorrências, com as devidas comprovações clínicas e laboratoriais) não condiz com as exigências/definições desse item, portanto, deverá ser reformulada. Este comitê esclarece que hipótese do estudo: É sinônimo de suposição. Neste sentido, Hipótese é uma afirmação categórica (uma suposição), que seja possível de ser testada no âmbito do tema escolhido para pesquisa. É uma pré-solução hipotética para o Problema levantado. O trabalho de pesquisa então irá corroborar, ou refutar, a hipótese (ou suposição) levantada.

Inserção no corpo do projeto dos seguinte item:

Hipótese do estudo: Já é amplamente conhecido que a doença negligenciada malária é endêmica no Brasil com casos notificados na região amazônica, e sabemos que os gestores em saúde devem cumprir as metas com relação às estratégias de eliminação propostas pela Organização Mundial de Saúde para o ano de 2030. Sabendo que existem outras doenças febris agudas que

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

apresentam sintomas semelhantes aos da malária, o diagnóstico diferencial deve ser estudado, a fim de conhecer a situação das etiologias de síndromes febris na região amazônica. Sabendo que existem outras doenças como arboviroses, além da malária, que cursam com os mesmos sintomas, o presente estudo se propõe a comprovar ou não a hipótese de existência de casos de malária e infecção por arbovírus na região Amazônica

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 2. Descrever detalhadamente de que maneira (metodologia) o pesquisador alcançará cada um dos objetivos propostos.

O objetivo principal será alcançado com a realização de exames de sorologia para arboviroses em pacientes com diagnóstico inicial de malária através de microscopia. Caso seja positivo para malária no exame de microscopia, e o exame sorológico seja sugestivo de arbovirose existirá evidências sorológicas de coinfeção, e comprovação da ocorrência dos agravos na região amazônica.

Entre os objetivos específicos, o primeiro deve ser realizado com exame de sorologia para Dengue, sorologia para Mayaro, Sorologia para Oropouche, sorologia para Chikungunya e Zika vírus. Em relação ao segundo objetivo secundário, deverá ser agendado consulta de retorno para trinta dias no ambulatório de infectologia para avaliar os resultados de exames, com instrumento de coleta de dados (ficha de investigação de coinfeção malária e arboviroses). O terceiro objetivo específico de avaliar os desfechos dos casos será realizado através de consulta do prontuário médico para conhecer os desfechos dos casos selecionados no momento da consulta de retorno ou alta do ambulatório. O quarto objetivo deverá ser realizado com a análise de todas as fichas de investigação de malária e arboviroses após os resultados de sorologia concluídos.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. O protocolo de pesquisa **NÃO APRESENTA DETALHADAMENTE O MÉTODO OU METODOLOGIA** a ser utilizado(a), OU SEJA, O PESQUISADOR DEVERÁ FAZER O DETALHAMENTO DAS TÉCNICAS CITADAS (EX: realização de quais testes (marcadores a serem investigados) por técnicas de imunocromatografia, ensaios ELISA e técnicas de biologia molecular, alinhado às informações prestadas no projeto original na íntegra, segundo Norma Operacional nº 001/203.4.1, a qual informa que "Todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: 8 – Método a ser utilizado: descrição detalhada dos métodos e

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

procedimentos justificados com base em fundamentação científica”;

RÉPLICA DO PESQUISADOR: Metodologia Analítica – Os testes sorológicos empregados no diagnóstico laboratorial das arboviroses através da pesquisa de anticorpos específicos para os referidos agentes viais. A metodologia utilizada é o Enzimaimunoensaio (ELISA) padronizado para kit de testes comerciais, conforme descreveu inicialmente KUNO et al. (Observação: texto atualizado no projeto base.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Este colegiado solicita maior esclarecimento a respeito dos testes a serem realizados com menção sobre a utilização de materiais validados pela ANVISA.

TRÉPLICA DO PESQUISADOR: Metodologia Analítica – Os testes sorológicos empregados no diagnóstico laboratorial das arboviroses através da pesquisa de anticorpos específicos para os referidos agentes virais. A metodologia utilizada é o Enzimaimunoensaio (ELISA) padronizado para kit de testes comerciais, conforme descreveu inicialmente KUNO et al. Quando definido por normativa ou legislação sanitária, todos os insumos utilizados nesta pesquisa devem apresentar validação via registro e/ou notificação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (Observação: texto atualizado no projeto base.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA. Apesar de não determinados os testes e respectivas metodologias a serem empregadas para detecção de alguns patógenos virais incluídos no objetivo do estudo, o pesquisador declarou na última carta resposta à pendências que se compromete, quando disponíveis, utilizar testes aprovados pela ANVISA. Este colegiado reitera ainda atenção para que os resultados dos testes realizados pelos participantes, inclusive com metodologias experimentais (sorologia ou testes moleculares), sejam de livre acesso aos respectivos indivíduos.

Pendência 3. No item de critérios de inclusão, não é informado a faixa etária, e nos critérios de exclusão não exclui idosos e não cita a idade (caso seja necessário a inclusão desse grupo vulnerável, deverá ser devidamente justificado a necessidade de participação).

O ambulatório de infectologia da Policlínica Oswaldo Cruz atende somente pacientes regulados pelo Sistema Estadual de Regulação com idades acima de 18 anos, e não haverá a possibilidade de

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

inclusão de grupos vulneráveis, pois o próprio sistema de regulação não autoriza o agendamento do grupo infantil em questão. O ambulatório de infectologia pediatria e ambulatório de pediatria são realizados pelo Estado no Hospital Infantil Cosme e Damião e na rede municipal de saúde, e não há a possibilidade em hipótese alguma de agendamento de menores de 18 anos, pois a POC não é referência infantil. O ambulatório de infectologia da Policlínica Oswaldo Cruz atende pacientes acima de 18 anos, incluindo idosos, todavia no presente estudo não serão incluídos pacientes legalmente incapazes.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA PARCIALMENTE. O PESQUISADOR DEVE INCLUIR EXPRESSAMENTE NOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO A FAIXA ETÁRIA, CONFORME SOLICITADO NO PARECER.

RÉPLICA DO PESQUISADOR: Os participantes devem possuir plena consciência e autonomia dos próprios atos no momento de prestar as informações a equipe de pesquisa, além de incidirem na faixa etária de 18 a 65 anos completos. (Observação: texto atualizado no projeto base.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 4. Citar quais os riscos relacionados a utilização dos dados dos participantes e ao transporte de amostras biológicas. Além de incluir a descrição das medidas de minimização dos riscos conforme norma operacional nº 001/2013.

Transporte das amostras: As amostras serão transportadas conforme normas contidas no "MANUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SOBRE O TRANSPORTE DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO PARA FINS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO, Brasília - 2015" as amostras classificadas como "ESPÉCIME HUMANO DE RISCO MÍNIMO" serão transportadas entre o local de coleta ao de análise, e dentro do próprio município pelo pesquisador Marcelo de Lima Arouca, reiteramos o completo respeito a legislação sanitária vigente, como os termos da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que regula as atividades de transporte de amostras clínicas do ponto de vista da vigilância sanitária, assim este transporte das amostras previamente identificadas, ocorrerá saber.

Caixa rígida, e em recipiente do tipo fechado;

Conservação de temperatura de 2°C a 8°C, mantidas pelo uso de gelo reciclável, tipo GELOX;

Monitoramento da temperatura de transporte, proporcionada por termômetro digital, com registro de parâmetros máximos-mínimos;

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

Manuseio preparatório das amostras, com eventual exposição às condições ambientais, com duração de 2 min.;

Transporte programado e registrado por protocolos, entre o local de coleta - LEPAC e local de análise – LACEN/RO;

Transportado sob a supervisão direta do pesquisador Marcelo de Lima Arouca, em seu automóvel particular, que no momento do transporte será utilizado exclusivamente para este fim.

Por outro lado, e que pese os materiais biológicos não serem considerados substâncias infecciosas, não sendo tratados como artigos perigosos para fins de regulamentação de transporte pelas normas supramencionadas, em se tratando da eventual remessa das amostras objeto deste estudo, sejam motivadas por interesse do sistema de saúde a incrementar análises complementares em referência da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Laboratórios de Saúde (REBLAS), ou seja para doação das amostras a uma coleção de biobancos ou biorrepositórios, tanto o custeio como as garantias de boas práticas de transporte deverão ser dadas pelos eventuais interessados, que podem ser o governo do Estado de Rondônia, e os mantenedores das coleções de biobancos ou biorrepositórios.

Riscos Relacionados ao Uso dos Dados: Os riscos relacionados a utilização de dados dos participantes são de origem psicológica, intelectual ou emocional, e entre eles existe a possibilidade de constrangimento ao responder as questões da ficha de notificação, desconforto, estresse, quebra de sigilo, dano, cansaço ao responder às perguntas, e quebra do anonimato. Os riscos de ordem física e orgânica são relacionados ao transporte das amostras dos participantes, de forma que podemos definir as amostras biológicas como classificação categoria B (UN3373 – Classe 6.2 substâncias infectantes) e o material utilizado para conservar as amostras são definidos como produtos perigosos (Classe 9 substâncias perigosas diversas – gelo seco), sendo possível uma exposição ocupacional devido ao contato inesperado com material biológico ou gelo seco sem proteção adequada, e o risco deve ser minimizado obedecendo e observando todas as normas e legislação vigentes. Para

minimizar os riscos, cabe ao remetente a responsabilidade de classificar, identificar, embalar, etiquetar e manusear corretamente as cargas perigosas antes do embarque e a empresa responsável pelo transporte seguir a legislação vigente. Serão realizadas medidas de prevenção visando garantir a confidencialidade, do sigilo e da privacidade para responder as perguntas, como não identificar nenhum dado pelo nome para que seja mantido o anonimato, assim como os indivíduos receberão esclarecimentos prévios sobre a pesquisa, e a entrevista poderá ser interrompida a qualquer momento, com leitura do termo de consentimento livre e esclarecido, e

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPem
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

garantia da retirada da participação da pesquisa a qualquer momento e encaminhamento para assistência psicológica se necessária.

O processo administrativo SEI RO 0036.359032/2021-44 proporcionará que os membros do Núcleo de Educação Permanente - NEP do Laboratório Central de Saúde Pública de Rondônia - LACEN/RO analisem o projeto de pesquisa e condicionem a emissão da carta de anuência aos termos da Portaria do Estado de Rondônia nº 849/GAB/SESAU, de 06/05/2016, além das mesmas normas que regem as análises de projetos de pesquisa do Sistema CONEP: RESOLUÇÃO CNS nº 441, de 12/05/2011; RESOLUÇÃO CNS nº 466, de 12/12/2012; NORMA OPERACIONAL CNS nº 001/2013; RESOLUÇÃO CNS nº 510, de 07/04/2016. Assim e após a entrega de documentação referente à liberação de parecer de aprovação pelo CEP CEPEM, ressaltando que os dados coletados devem ser mantidos em absoluto sigilo de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e que tais dados serão utilizados somente para realização do estudo com acesso restrito.

Transporte de amostras, reiteramos que as amostras serão coletadas no LEPAC e serão processadas na mesma unidade, para o projeto de pesquisa, e amostras pareadas serão transportadas para a referência estadual que é o Laboratório Central de Saúde Pública de Rondônia para confirmação, de acordo com os critérios de epidemiologia das doenças. Os riscos envolvidos no transporte das amostras dos participantes são relacionados à exposição ocupacional devido ao contato inesperado com material biológico ou gelo seco sem proteção, e deve ser minimizada obedecendo e observando todas as normas e legislação vigente.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. A ANÁLISE DE RISCO ESTÁ ADEQUADA NO TCLE, PORÉM NA CARTA EM RESPOSTA ÀS PENDÊNCIAS E NO PB INFORMAÇÕES BÁSICAS, FORAM RETIRADAS AS INFORMAÇÕES REFERENTES AOS RISCOS MÍNIMOS DECORRENTES DA COLETA SANGUÍNEA. PORTANTO NECESSITA DE ADEQUAÇÃO.

RÉPLICA DO PESQUISADOR: Reformulação completa da resposta anterior, que seguirá: Toda intervenção no corpo de uma pessoa pode gerar algum tipo de desconforto, assim os seus riscos físicos e orgânicos como participante deste estudo, estão diretamente ligados a coleta do sangue, ou punção venosa, que é um procedimento em que uma veia é perfurada pela inserção de uma agulha através da pele para obter uma amostra do sangue, por isso, um procedimento invasivo e possui riscos na sua execução, que são: ansiedade / medo da coleta; reação vaso-vagal: trata-se de um reflexo involuntário do sistema nervoso que faz com que o coração comece um ritmo lento

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

(bradicardia); sangramento persistente; hematoma; alergia; e infecção. Caso algo de diferente ocorra neste momento da coleta do sangue, o assistente de pesquisa, responsável pela coleta, Marccelo de Lima Arouca, farmacêutico, deve ser imediatamente informado pelo telefone (69) 99286-9993, caso necessário o(a) participante será encaminhado(a) para uma avaliação do médico do estudo. Há uma possibilidade de riscos de ordem física e orgânica relacionados a acidentes no manuseio do material coletado, mas este é exclusivo da equipe de trabalhadores do laboratório, sem mencionar a eventual solicitação de recoleta, caso o material acidentalmente não sirva mais para o estudo. Outra provável possibilidade de desconforto pode se dar na utilização dos seus dados pessoais coletado pelos questionários da pesquisa, estes são de origem psicológica, intelectual ou emocional, e entre eles existe a possibilidade de constrangimento ao responder as questões da ficha de notificação, desconforto, estresse, quebra de sigilo, dano, cansaço ao responder às perguntas, e quebra do anonimato. Porém toda a equipe da pesquisa deverão realizar e zelar em tomar medidas de prevenção visando garantir o segredo, do sigilo e da privacidade para responder as perguntas, e estas ações de resguardo dos seus dados passam por não identificar nenhum dado pelo seu nome para que seja mantido o anonimato, da mesma forma que o(a) participante recebeu estes esclarecimentos contidos neste documento a equipe da pesquisa também receberá esclarecimentos prévios sobre o acesso e o sigilo da pesquisa. (Observação: texto atualizado no projeto base.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 5. No item de benefícios, o(a) pesquisador(a) deverá citar se os benefícios diretos ou indiretos aos participantes, e deverá verificar se todos os benefícios elencados realmente serão fornecidos, por exemplo: não ficou claro no projeto como (de que maneira) que os pesquisadores irão propor métodos diagnósticos mais eficientes? Desta forma solicitamos esclarecimentos. Item 3.4.1) 12 - ... "os possíveis benefícios, diretos ou indiretos, para a população estudada e a sociedade".

O presente estudo irá realizar uma busca através da plataforma de pesquisa de produtos em saúde da Anvisa para identificar as opções de reagentes para sorologia para arboviroses, e conhecer os produtos utilizados e as opções disponíveis, e realizar uma avaliação de custo, benefício e eficiência, tendo em vista os disponíveis no mercado.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. PESQUISADOR DEVE INFORMAR QUAIS SÃO

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

OS BENEFÍCIOS DA PESQUISA PARA OS PARTICIPANTES DO ESTUDO, E INFORMAR SE SERÁ BENEFÍCIO DIRETO OU INDIRETO

RÉPLICA DO PESQUISADOR, Reformulação completa da resposta anterior, que seguirá: Os participantes e/ou sua comunidade usufruirão dos seguintes proveitos diretos ou indiretos auferidos em decorrência de sua participação na pesquisa: melhoria do diagnóstico e tratamento da patologia, de imediato e de forma direta, poderão gozar de tratamento mais ajustado a morbidade devidamente diagnosticada, dentro dos limites do elenco terapêutico da RENAME do SUS; ou posteriormente e de forma indireta, uma vez que se espera o progresso e consolidação dos estudos epidemiológicos, a comunidade a qual os participantes se inserem, poderão receber orientações pertinentes a prevenção e/ou comportamento de risco no que se refere à coinfeção malária-arboviroses. (Observação: texto atualizado no projeto base.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 6. No PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS contém a informação de que serão incluídos 60 participantes, no entanto, no Projeto Original página 4 (junho 2021) consta que "As amostras do estudo devem ser constituídas de cerca de quatrocentos indivíduos com doença febril aguda, com suspeita de malária e com resultado positivo de pesquisa de plasmódio pela microscopia. Desta forma, o(a) pesquisador(a) deverá esclarecer qual o número de participantes que realmente será necessário para o estudo e que serão incluídos.

O programa de pesquisa utilizado para avaliar as informações de participantes foi o programa Epi-Info versão 7.2.4, de 20/04/2020, onde foram realizados para uma estimada em Rondônia de 1.796.460 para um intervalo de confiança de 99,99%, obteve uma quantidade de 60 pacientes.

O programa de pesquisa utilizado para avaliar as informações de participantes foi o programa Epi-Info versão 7.2.4, de 20/04/2020, onde foram realizados para uma estimada em Rondônia de 1.796.460 para um intervalo de confiança de 99,99%. Porém, para estimar um percentual de coinfeção, que ainda não é conhecido motivo pelo qual, devemos analisar pelo menos 100 pacientes com malária para encontrar percentual de coinfeção que deverá ser confirmado de forma objetiva através de evidências laboratoriais que ratificam a hipótese apresentada pelos pesquisadores no projeto de pesquisa.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. O PESQUISADOR DEVE

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

PADRONIZAR O N AMOSTRAL ACERCA DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA, HARMONIZANDO AS INFORMAÇÕES NO PROTOCOLO E NO PB INFORMAÇÕES BÁSICAS, NO ITEM “Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro”, NO QUAL CONSTA A INFORMAÇÃO DE 60 PARTICIPANTES.

RÉPLICA DO PESQUISADOR (Observação: reiterando a resposta contida anteriormente o texto no projeto base foi atualizado.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 7. No protocolo de pesquisa não é informado a forma de abordagem e recrutamento dos participantes, volume sanguíneo coletado, quantas coletas serão realizadas, forma de acompanhamento (duração e sistematização do acompanhamento). Tais informações são extremamente necessárias para que a pesquisa seja avaliada quanto aos aspectos éticos, e deverão estar também inseridas no TC. Recrutamento – paciente encaminhados do SISREG/RO;

Volume sanguíneo – 10mL (mililitros) de soro; Quantidade de coletas – uma coleta no momento da primeira consulta; Forma de acompanhamento – o acompanhamento será no ambulatório da Policlínica Oswaldo Cruz com médico infectologista Armando de Freitas Nogueira CRM 2330 RQE 749, com primeira consulta onde serão preenchidos os TCLE e coletadas as amostras, e em seguida será agendada consulta de retorno com trinta e sessenta dias após a coleta, para comunicar os resultados para o paciente.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 8. Ressaltamos mais uma vez sobre a necessidade do detalhamento sobre as formas de acompanhamento aos participantes conforme item III.1.da Resolução CNS 466/2012: “A eticidade da pesquisa implica em: o) assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento”. Reiteramos que o ambulatório de Infectologia da POC/SESAU/RO possui dentre as suas atribuições, a missão de realizar o acompanhamento de controle de controle de cura e avaliações pós alta médica na assistência hospitalar, além das reavaliações de queixas pós tratamentos da atenção básica, motivo pelo qual o acompanhamento dos desfechos clínicos em cada caso estudado, deverá ser incorporado sem

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

sobressaltos à rotina deste ambulatório de infectologia. No momento da primeira consulta, o sistema de prontuário eletrônico da POC faz o agendamento de retorno, com data estimada para trinta e sessenta dias, e está garantido as condições de acompanhamento, tratamento e assistência integral e orientação.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 9. O pesquisador responsável também deverá detalhar no projeto de pesquisa como os resultados serão retornados aos participantes, conforme item 3.4.1) 14 – “Resultados do estudo: garantia do pesquisador que os resultados do estudo serão divulgados para os participantes da pesquisa e instituições onde os dados foram obtidos”.

Conforme já sustentado, os resultados serão comunicados na consulta de retorno com trinta ou sessenta dias após a primeira consulta.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 10. No PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS é informado que não haverá armazenamento de amostras em banco, no entanto no TCLE há informações sobre armazenamento. Portanto, o pesquisador deverá esclarecer se haverá ou não armazenamento em banco, e em caso afirmativo, deverá adequar-se à Resolução CNS 441/2011, apresentando: I - justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura; II - consentimento do participante da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano; III - declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); e IV - regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano.

Conforme Resolução CNS nº 441, de 12/05/2011, e de acordo com a portaria MS nº 2201, de 14/09/2011, que estabelecem as diretrizes nacionais para o biorrepositório e biobanco de material biológico humano com finalidades de pesquisa as amostras deste estudo serão coletadas a partir do início da pesquisa no Laboratório de Patologia e Análises Clínicas de Rondônia, aonde os exames sorológicos também serão realizados. Não haverá utilização de amostras retrospectivas, ou seja, coletadas anteriormente à emissão da autorização do CEP CEPEM. Ao final

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

da pesquisa todo o material, seja de arquivo, e até mesmo as amostras deve ser descartados, por outro lado, e mediante expressa aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa o material desta pesquisa poderá ser doado para biobanco, podendo até ser oferecido para instituições interessadas.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. COM BASE NA RESPOSTA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E NO TCLE APRESENTADO, ESTE COLEGIADO EM REUNIÃO REALIZADA no dia 04/11/2021 ENTENDE QUE HAVERÁ ARMAZENAMENTO DE AMOSTRA EM BANCO, PORTANTO DE ACORDO COM A RESOLUÇÃO CNS 441/2011, O PESQUISADOR DEVERÁ APRESENTAR: I - justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura; II consentimento do participante da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano; III - declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); e IV - regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano.

RÉPLICA DO PESQUISADOR: Reformulação completa da resposta anterior, que seguirá: Não há interesse em prosseguimento da linha de pesquisa, motivo pelo qual, e em obediência às normas vigentes a coleção de amostra foi oferecida a dois biobancos, antes do descarte, a saber: B-016 - Biobanco do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo / IMT USP; e B-017 - Biobanco da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein – SBIBAE. Conforme atestam os e-mails em anexo. Destes somente o segundo manifestou interesse. Os participantes da pesquisa autorizam no TCLE o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano. A declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), consta em anexo. O regulamento aprovado pelas instituições está em anexo.

RESPOSTA CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. A nova informação sobre possibilidade de armazenamento em biobanco implica na alteração do protocolo, com necessidade de harmonização das informações no projeto completo e Informações básicas, assim como alterações nos TCLEs questionando, se o participante declara ou não anuência de doação do

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

UF: RO

Município: PORTO VELHO

CEP: 76.812-329

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

material para o referido biobanco. Adicionalmente, faz se necessário ainda:

1. carta ou ofício de recebimento de amostras do biobanco do Albert Einstein assinada pelo responsável, confirmando os trâmites de transporte do material e responsabilidade sob as referidas amostras e formalizando o aceite, com assinatura do responsável pelo biobanco. O documento (cópia de e-mail) apresentado é não aceito como documento oficial;

2 - Adequação regulatória específica para o procedimento de transferência de material biológico do biorrepositório local para o referido biobanco através de ofícios institucionais de transferência assinado por ambas as partes e de termos obrigatórios de Biobanco inclusive para acesso de dados pessoais dos participantes.

Seguir adequações conforme RESOLUÇÃO CNS 441/2011.

Segundo a resolução 441 Art. 1º 1. Para os efeitos desta Resolução, considera-se: I - Biobanco: coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais;

II - Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais;

TRÉPLICA DO PESQUISADOR: Os documentos relativos ao projeto de pesquisa: Regulamento do Biorrepositório; Carta de Intenções para a Remessa de Material Biológico de biorrepositório para Biobanco; Condições Associadas ao Armazenamento de Material Biológico Humano do Biorrepositório; Declaração de Submissão ao CEP de Nova Pesquisa; e Regulamento do Biorrepositório foram anexadas a PLATAFORMABRASIL, além disso foram realizadas as adequações tanto no texto do projeto base, como no projeto submetido, as novas versões foram então submetidas.

RESPOSTA CEP/CEPEM: Este colegiado aprecia a documentação enviadas pelo pesquisador, quais foram: Carta do Albert Einstein; Condições de Biorrepositório; Declaração de submissão em caso de novas pesquisas; Justificativa da necessidade de armazenamento; Regimento Biobanco SBIBAE; e o TCLE de biobanco, por isso essa pendência encontra-se ATENDIDA COMPLETAMENTE

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

Pendência 11. O TCLE não está adequado quanto às exigências da Resolução CNS 466/2012, a linguagem está inadequada contendo termos técnicos e de difícil entendimento, não foi apresentado a garantia de indenização aos participantes, não é informado o volume sanguíneo que será coletado, número de coletas, tampouco é informado que as amostras serão enviadas a um laboratório em Belém/Pará e o que será feito com o material biológico que é do participante da pesquisa. Solicita-se adequação nesse documento, e o pesquisador deverá seguir as Orientações sobre o TCLE disponibilizadas por esse CEP, conforme disponibilizado no site da Fiocruz Rondônia disponível no link <https://www.rondonia.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/06/Orienta%C3%A7%C3%B5es-paraelabora%C3%A7%C3%A3o-do-TCLE.docx-3-1.pdf> na qual todas orientações necessárias para elaboração de um TCLE em conformidade às Resoluções 466/2012 e 441/2011 podem ser encontradas. Abaixo está transcrito na íntegra, trechos do item IV.3 – “O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente:

c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa;

c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa;

f) garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa”.

Não está previsto indenização a pacientes. A nosso julgamento, todos termos técnicos encontrados e foram substituídos foi usada uma linguagem informal, o TCLE foi completamente atualizado conforme modelo acima exarado. Caso haja mais algum, deverá ser identificado e relacionado pela CEP CEPEM de forma clara e

objetiva para posterior substituição pelos pesquisadores proponentes.

As amostras serão enviadas para o LACEN para a destinação habitual de rotina da rede pública de saúde, que no momento é o laboratório do IEC, que não possui nenhuma relação com o projeto de pesquisa que será realizado no LEPAC, sendo a confirmação de diagnóstico para fins de epidemiologia realizada pelo laboratório estadual de referência. O Instituto Evandro Chagas - IEC não é um centro participante deste estudo, e não será realizado nenhum exame do estudo no IEC, portanto somente a sorologias de arboviroses são realizadas no presente estudo no LEPAC, sendo demais exames de rotina de investigação de responsabilidade da vigilância epidemiológica e

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

laboratório de referência.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. O TCLE DEVE CONTER O OBJETIVO DA PESQUISA E DEVERÁ CONTER A INFORMAÇÃO QUE O PESQUISADOR IRÁ ACESSAR OS PRONTUÁRIOS DOS PARTICIPANTES PARA COLETA DE DADOS. ALÉM DISSO, RECOMENDA-SE CORREÇÕES DE ERROS DE DIGITAÇÃO E FORMATAÇÃO

RÉPLICA DO PESQUISADOR: Texto do TCLE foi atualizado e revisado: As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. A equipe clínica do ambulatório de infectologia da POC tem a rotina de efetuar pesquisa no DATASUS e demais programas do SUS sobre informações do paciente pertinentes a condição atual de saúde, como, exames no Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL), prontuários ou Fichas Individuais de Notificação (FIN) com perfil clínico similar e/ou compatível com a co-infecção malária-arboviroses. Tais informações podem ser agregadas ao histórico clínico dos participantes da pesquisa. Por exigência normativa do Biobanco, será aplicado um TCLE exclusivo, modelo também anexado, motivo pelo qual serão preenchidos dois TCLEs por participante.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

Necessidade adequação conforme tópico 10 e 11.

TRÉPLICA DO PESQUISADOR: O texto do TCLE foi completamente atualizado e revisado, foram incorporadas a informações de autorização ou não, dada pelos participantes para eventuais pesquisas futuras, com relação a coleta, o depósito, o armazenamento do material biológico, a nova versão foi anexada à PLATAFORMABRASIL.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA COMPLETAMENTE

Pendência 12. Quanto a Carta de Anuência da(s) instituição(ões) co-participante(s): o pesquisador atende parcialmente as exigências do item 3.4 da Norma Operacional nº 001/2013, pois o pesquisador não anexou na Plataforma Brasil a carta de anuência do Laboratório de Belém do Pará

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEP/CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

que fará os exames para detecção/identificação das arboviroses. Ademais, destaca-se a necessidade de detalhamento na Metodologia do projeto sobre os métodos que serão utilizados para realização destes exames, bem como na Carta de anuência.

Mais uma vez esclareço que o IEC não foi incluído como centro participante pois nenhuma etapa do projeto será realizado na instituição de referência. Casos duvidosos são enviados de rotina pela vigilância epidemiológica para confirmação como toda doença infecciosa desconhecida, e não farão parte do presente estudo, sendo analisados pelo presente estudo somente os exames sorológicos de arbovirose realizados no LEPAC. Adicionalmente, o projeto foi enviado para o Núcleo de Educação Permanente - NEP do LACEN-RO para conhecimento e providências, nos termos da Portaria nº 849/GAB/SESAU, da secretaria de estadual da saúde, de 06/05/2016.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 13. Cronograma: Não atende às exigências do item 3.3.f da Norma Operacional nº 001/2013. O cronograma não inclui a etapa de submissão do projeto ao CEP/CEPEM, e não prevê o envio de relatórios parciais e final sobre o andamento da pesquisa.

O cronograma foi atualizado e será composto de 1) Coleta de dados. 01/10/2021 a 31/10/2021 2) Coleta de amostras de soro. 01/11/2021 a 28/02/2022 3) Envio de relatório parcial sobre andamento do projeto. 30/03/2022 4) Análise dos resultados 01/11/2021 a 28/02/2022 5) Envio de relatório final sobre andamento do projeto. 30/09/2022 6) Publicação dos resultados. 01/04/2022 30/04/2022

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. O PESQUISADOR NÃO INCLUIU NO CRONOGRAMA A ETAPA DE SUBMISSÃO E APRECIÇÃO DO PROJETO PELO CEP/CEPEM. ALÉM DISSO, CONFORME APRESENTADO NO CRONOGRAMA, ENTENDE-SE QUE A PESQUISA JÁ FOI INICIADA, PORTANTO, RECOMENDA-SE ATUALIZAÇÃO DO MESMO NO PROJETO E NO PB INFORMAÇÕES BÁSICAS. SEGUNDO RESOLUÇÃO CNS 466/2012, item XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;

RÉPLICA DO PESQUISADOR: (Observação: Reformulação do Cronograma da Pesquisa, incluindo no projeto base foi atualizado.)

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

UF: RO

Município: PORTO VELHO

CEP: 76.812-329

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Cronograma já consta em atraso, necessário adequação.

TRÉPLICA DO PESQUISADOR: (Observação: Reformulação do Cronograma da Pesquisa, incluindo no projeto base foi atualizado.)

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 14. Orçamento detalhado: Não atende as exigências do item 3.3.e da Norma Operacional nº 001/2013. Faltou detalhar os recursos, fontes e destinação.

O orçamento será atualizado com especificação dos recursos utilizados para compra de reagentes com base na cotação no dia 08-08-2021 e outros insumos. A fonte de recursos é financiamento próprio, e não pretendemos utilizar nenhum recurso público para execução das etapas do projeto de pesquisa.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 15. No Termo de Compromisso de Divulgação e Publicação dos Resultados, é necessário a correção da palavra "sujeitos envolvidos" (linha 5) para "participantes da pesquisa", que é a denominação utilizada pela Resolução CNS 466/2012.

A palavra sujeitos envolvidos foi trocada por participantes de pesquisa no termos de compromisso.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 16. No arquivo contendo o projeto original na íntegra, na página 5, item de resultados preliminares, consta o seguinte texto: "Desenvolvimento de metodologia, válida e eficiente, de imunodiagnóstico diferencial para malária e demais arboviroses prevalentes na região amazônica. Propiciar melhora do conhecimento da doença, e aplicação de forma racional e assertiva os possíveis tratamentos". Desta forma, solicita-se que o(a) pesquisador(a) responsável esclareça de

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEM
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

que forma será proposto novos métodos diagnósticos? Não há objetivos nem metodologia condizentes para tal proposta.

O projeto de pesquisa encontrará resultados que servirão de referencial teórico para justificar futuras pesquisas na área de imunodiagnóstico. Não serão desenvolvidos novos métodos diagnósticos no momento no presente projeto de pesquisa. Não foi encontrado nos objetivos nem na metodologia nada que afirme desenvolvimento de novos métodos diagnósticos no presente projeto de pesquisa, e reitero que não é o objetivo do presente projeto de pesquisa realizar novos métodos diagnósticos.

RESPOSTA DO CEP/CEPEM: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do CEPEM (CEP/CEPEM) em Reunião Ordinária, realizada em 10/03/2022, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa através deste parecer uma vez os documentos apresentados atendem aos requisitos definidos pelos princípios bioéticos para pesquisa em seres humanos, exigidos pelas resoluções do CNS.

Informações ao pesquisador:

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

UF: RO

Município: PORTO VELHO

CEP: 76.812-329

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



CENTRO DE PESQUISA EM MEDICINA TROPICAL - CEPEN - RONDÔNIA



Continuação do Parecer: 5.326.111

centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em seis meses após o início do estudo e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1765379.pdf	14/02/2022 14:12:13		Aceito
Outros	RespostaParecerConsubstanciado5206645.pdf	14/02/2022 14:04:56	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	CondicoesBiorrepositorio.pdf	07/02/2022 20:34:47	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	RegulamentoBiorrepositorio.pdf	07/02/2022 20:34:09	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	JustificativaArmazenamentoPesquisaFutura.pdf	07/02/2022 17:27:34	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaracaoSubmissaoNovaPesquisa.pdf	07/02/2022 17:24:53	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	ProjetoMestradoPPBI2020_5206645.pdf	07/02/2022 13:40:15	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projetomestradoPPBI2021_CEP_CEPEN_5206645.pdf	07/02/2022 13:24:15	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	RegimentoBiobancoSBIBAE.pdf	07/02/2022 13:22:39	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	Carta_Biorrepositorio_Biobanco.pdf	07/02/2022 13:20:37	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	Resposta_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5083193.pdf	02/12/2021 23:17:03	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito
Outros	BiobancoIMT.pdf	02/12/2021	MARCELO DE LIMA AROUCA	Aceito

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEN
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

Outros	BiobancoIMT.pdf	23:14:37	AROUCÁ	Aceito
Outros	BiobancoSBIBAE.pdf	02/12/2021 23:13:04	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao441.pdf	02/12/2021 23:07:49	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoVesao5083193.pdf	02/12/2021 23:05:21	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaracaoBiobanco.pdf	02/12/2021 23:04:36	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ApresentacaoBiobancoAplicacaoTCL E_TALE.pdf	02/12/2021 23:03:32	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_BiobancoV6paciente.pdf	02/12/2021 23:00:35	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projetomestradoPPBI2021_CEP CEPEN_5083193.pdf	02/12/2021 22:59:04	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto4879270A.pdf	06/10/2021 02:57:49	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSODEDIVULGACAOEPUBLICIDADE.pdf	30/09/2021 00:59:52	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RespostaParecerConsubstanciado48453521700000011_Final.pdf	27/09/2021 14:18:46	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada24092021.pdf	24/09/2021 16:14:43	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Outros	InstrumentoColetaDados_4879270.pdf	02/09/2021 04:24:11	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_LEPAC_POC.pdf	23/06/2021 12:26:20	ARMANDO DE FREITAS NOGUERA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO.pdf	09/06/2021 18:08:02	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARADO.pdf	09/06/2021 18:06:46	MARCELO DE LIMA AROUCÁ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br



**CENTRO DE PESQUISA EM
MEDICINA TROPICAL - CEPEN
- RONDÔNIA**



Continuação do Parecer: 5.326.111

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO VELHO, 01 de Abril de 2022

Assinado por:

**Michelle de Oliveira e Silva
(Coordenador(a))**

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3219-6049

E-mail: cep.cepem@sesau.ro.gov.br