



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais



Claudia Diniz Lopes Marques^{a,b,*}, Angela Luzia Branco Pinto Duarte^{a,c},
Aline Ranzolin^{b,d}, Andrea Tavares Dantas^a, Nara Gualberto Cavalcanti^b,
Rafaela Silva Guimarães Gonçalves^b, Laurindo Ferreira da Rocha Junior^{b,d},
Lilian David de Azevedo Valadares^e, Ana Karla Guedes de Melo^f,
Eutilia Andrade Medeiros Freire^g, Roberto Teixeira^h, Francisco Alves Bezerra Netoⁱ,
Marta Maria das Chagas Medeiros^j, Jozélio Freire de Carvalho^k, Mario Sergio F. Santos^l,
Regina Adalva de L. Couto Océa^m, Roger A. Levyⁿ, Carlos Augusto Ferreira de Andrade^o,
Geraldo da Rocha Castelar Pinheiroⁿ, Mirhelen Mendes Abreu^p,
José Fernando Verztman^q, Selma Merenlender^r, Sandra Lucia Euzebio Ribeiro^s,
Izaías Pereira da Costa^{t,u}, Gecilmara Pileggi^v, Virginia Fernandes Moça Trevisani^{w,x},
Max Igor Banks Lopes^y, Carlos Brito^a, Eduardo Figueiredo^b, Fabio Queiroga^z,
Tiago Feitosa^{aa}, Angélica da Silva Tenório^a, Gisela Rocha de Siqueira^a, Renata Paiva^{ab},
José Tupinambá Sousa Vasconcelos^{ac,ad} e Georges Christopoulos^{ad,ae}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Serviço de Reumatologia, Recife, PE, Brasil

^d Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^e Hospital Getúlio Vargas, Ambulatório de chikungunya, Recife, PE, Brasil

^f Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^g Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), Serviço de Reumatologia, João Pessoa, PB, Brasil

^h Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal), Maceió, AL, Brasil

ⁱ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^j Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil

^k Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, BA, Brasil

^l Universidade Estadual do Piauí (Uespi), Faculdade de Medicina, Teresina, PI, Brasil

^m Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

ⁿ Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Disciplina de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: claudia.reumatologia@gmail.com (C.D. Marques).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.004>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^o Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^p Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^q Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^r Hospital Estadual Eduardo Rabello, Serviço de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^s Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Faculdade de Medicina, Manaus, AM, Brasil

^t Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

^u Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Humap), Serviço de Reumatologia, Campo Grande, MS, Brasil

^v Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^w Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^x Universidade de Santo Amaro (Unisa), São Paulo, SP, Brasil

^y Universidade de São Paulo (USP), Hospital das Clínicas, Ambulatório da Divisão de Moléstias Infeciosas de Parasitárias, São Paulo, SP, Brasil

^z Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Hospital Miguel Arraes, Paulista, PE, Brasil

^{aa} Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Divisão de Gestão do Cuidado, Recife, PE, Brasil

^{ab} CRP Fisioterapia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{ac} Universidade Estadual do Piauí (Uespi), Teresina, PI, Brasil

^{ad} Sociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^{ae} Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió, AL, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de dezembro de 2016

Aceito em 22 de maio de 2017

On-line em 28 de junho de 2017

Palavras chave:

Febre chikungunya

Epidemia

Consenso

Brasil

R E S U M O

A febre chikungunya tem se tornado um importante problema de saúde pública nos países onde ocorrem as epidemias. Até 2013, as Américas haviam registrado apenas casos importados quando, em outubro desse mesmo ano, foram notificados os primeiros casos na Ilha de Saint Martin, no Caribe. No Brasil, os primeiros relatos autóctones foram confirmados em setembro de 2014 e até a semana epidemiológica 37 de 2016 já haviam sido registrados 236.287 casos prováveis de infecção pelo chikungunya vírus (CHIKV), 116.523 confirmados sorologicamente. As mudanças ambientais causadas pelo homem, o crescimento urbano desordenado e o número cada vez maior de viagens internacionais têm sido apontados como os fatores responsáveis pela reemergência de epidemias em grande escala. Caracterizada clinicamente por febre e dor articular na fase aguda, em cerca de metade dos casos existe evolução para a fase crônica (além de três meses), com dor persistente e incapacitante. O objetivo deste trabalho foi elaborar recomendações para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya no Brasil. Para isso, foi feita revisão da literatura nas bases de dados Medline, SciELO e PubMed, para dar apoio às decisões tomadas para definir as recomendações. Para a definição do grau de concordância foi feita uma metodologia Delphi, em duas reuniões presenciais e várias rodadas de votação *on line*. Foram geradas 25 recomendações, divididas em três grupos temáticos: (1) diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem; (2) situações especiais e (3) tratamento. Na primeira parte estão os dois primeiros temas e o tratamento na segunda.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 1 – Diagnosis and special situations

A B S T R A C T

Chikungunya fever has become a relevant public health problem in countries where epidemics occur. Until 2013, only imported cases occurred in the Americas, but in October of that year, the first cases were reported in Saint Marin island in the Caribbean. The first autochthonous cases were confirmed in Brazil in September 2014; until epidemiological week 37 of 2016, 236,287 probable cases of infection with chikungunya virus (CHIKV) had been registered, 116,523 of which had serological confirmation.

Keywords:

Chikungunya fever

Epidemic

Consensus

Brazil

Environmental changes caused by humans, disorderly urban growth and an ever-increasing number of international travelers were described as the factors responsible for the emergence of large-scale epidemics. Clinically characterized by fever and joint pain in the acute stage, approximately half of patients progress to the chronic stage (beyond 3 months), which is accompanied by persistent and disabling pain. The aim of the present study was to formulate recommendations for the diagnosis and treatment of chikungunya fever in Brazil. A literature review was performed in the Medline, SciELO and PubMed databases to ground the decisions for recommendations. The degree of concordance among experts was established through the Delphi method, involving 2 in-person meetings and several online voting rounds. In total, 25 recommendations were formulated and divided into 3 thematic groups: (1) clinical, laboratory and imaging diagnosis; (2) special situations; and (3) treatment. The first 2 themes are presented in part 1, and treatment is presented in part 2.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Considerações gerais

Epidemiologia

O vírus chikungunya (CHIKV), que pertence à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, foi isolado pela primeira vez em humanos em 1952, durante o primeiro surto em ciclo urbano reconhecido na era moderna científica, quando uma epidemia atingiu a costa de Muawiya, Makondo e Rondo, hoje Tanzânia.¹ A origem do nome vem do makonde, um dos dialetos falados no sudeste do país, e significa “curvar-se para frente ou contorcer-se”, em referência à postura adotada pelo paciente devido às dores articulares que ocorrem durante a infecção.¹ Embora haja uma ampla gama de espécies de mosquitos *Aedes* que transmitem a doença na África, no Brasil os principais vetores são o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, cujas fêmeas têm a capacidade de infectar seres humanos através da picada.²

Desde a primeira epidemia de febre chikungunya descrita na Tanzânia na década de 1950, diversas epidemias menores ocorreram periodicamente até 2004, quando um grande surto foi descrito no Quênia e espalhou-se para numerosas ilhas do Oceano Índico, da Índia e do Sudeste da Ásia.³ Até 2013, as Américas haviam registrado apenas casos importados, a maioria deles nos Estados Unidos, quando, em outubro desse mesmo ano, foram notificados os primeiros casos na Ilha de Saint Martin, no Caribe. Até o fim de 2015, cerca de 1,6 milhão de pessoas tinham sido infectados pelo CHIKV, o que resultou em 71 mortes.⁴⁻⁶ No Brasil, os primeiros relatos autóctones foram confirmados quase que simultaneamente no Oiapoque (AP) e em Feira de Santana (BA) em setembro de 2014.⁷ Em 2015, foram registrados no país 38.332 casos prováveis, dos quais 13.236 foram confirmados. Em 2016, até a semana epidemiológica (SE) 37 (até 17 de setembro de 2016), já haviam sido registrados 236.287 casos prováveis de infecção pelo CHIKV, 116.523 confirmados sorologicamente.⁸

Fisiopatologia

Durante a inoculação do CHIKV na pele humana através da picada do mosquito, a saliva desse é inoculada para o

hospedeiro juntamente com o vírus, que contém uma série de moléculas com propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, o que induz a uma infiltração celular precoce e o aumento de citocinas. Em seguida, ocorre uma fase de intensa reprodução viral nos fibroblastos e macrófagos cutâneos, disseminação por drenagem para os gânglios linfáticos, onde a reprodução é intensificada antes de o vírus ser liberado para a circulação, com posterior disseminação e consequente comprometimento de órgãos-alvo, como articulações e músculos. Inoculação direta do vírus na circulação também pode ocorrer através de picadas de mosquito. Ressalta-se ainda a indução da resposta imune inata, seguida pela resposta imune celular, com a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento.⁹⁻¹¹

Modelos experimentais de artrite induzida por alfavirus sugerem que a patogênese da evolução para a cronicidade da febre chikungunya seja resultado de uma combinação de dano celular e tecidual direto, causado por reprodução viral, e indireto, por ativação da resposta imune nos tecidos-alvo.¹² Porém, o principal mecanismo aventado é uma desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório, causado pela infecção persistente em macrófagos teciduais – ou, ao menos, pela presença de RNA viral no interior dessas células.¹³ As alterações histopatológicas sinoviais observadas após infecção por CHIKV são semelhantes às encontradas em pacientes com artrite reumatoide (AR) ou outras artropatias inflamatórias crônicas e incluem hiperplasia sinovial, proliferação vascular e infiltração de macrófagos perivascularres;¹⁴ em modelos animais de infecção pelo CHIKV foi demonstrada necrose periosteal, proliferação óssea e isquemia multifocal da medula óssea a partir do quinto dia após a infecção.¹⁵

Manifestações clínicas

O período médio de incubação do CHIKV é de três a sete dias, varia entre um e 12.¹⁶ A doença pode evoluir em três fases: aguda, com duração de sete a 14 dias; subaguda, com duração de até três meses; e crônica, com persistência dos sintomas por mais de três meses.¹⁷

Tabela 1 – Definição de caso de febre chikungunya^{17,45}

Critérios clínicos: início abrupto febre > 38,5°C e artralgia/artrite intensa de início agudo não explicada por outras condições médicas
 Critérios epidemiológicos: indivíduo reside ou visitou área endêmica ou epidêmica no prazo de 15 dias antes do início de sintomas ou tem vínculo epidemiológico com caso confirmado

Critérios laboratoriais

- Isolamento do CHIKV por cultura
- Presença de RNA do CHIKV avaliada PCR em tempo real
- Presença de anticorpos IgM específicos para CHIKV
- Aumento de quatro vezes nos valores de anticorpos IgG específicos para CHIKV em amostras recolhidas, pelo menos com 10-14 dias de intervalo
- Detecção de anticorpos neutralizantes contra CHIKV por PRNT em soro

Classificação

Caso suspeito: o paciente apresenta os critérios clínicos e epidemiológicos

Caso confirmado: quando um caso suspeito apresenta qualquer um dos critérios laboratoriais

Caso atípico: quando há confirmação laboratorial em paciente com outras manifestações (neurológicas, cardíacas, dermatológicas, oftalmológicas, renais, respiratórias etc.)

CHIKV, Chikungunya vírus; PCR em tempo real, *real time polymerase chain reaction*; PRNT, teste de neutralização por redução de placa; RNA, ácido ribonucleico.

A infecção aguda é sintomática em 80 a 97% dos pacientes.^{18,19} Os sintomas mais comuns são febre de início súbito e artralgia e/ou artrite (praticamente em 100% dos casos), comumente de padrão simétrico e poliarticular. As queixas articulares acometem sobretudo mãos, punhos, tornozelos e pés, na maioria das vezes são de caráter incapacitante. Outras manifestações menos frequentes podem incluir astenia, mialgia (60–93%), cefaleia (40–81%), náuseas/vômitos, diarreia, fotofobia, dor retro orbital, conjuntivite, dor axial, exantema macular/maculopapular (34–50%), com ou sem prurido cutâneo, edema de face e extremidades e linfadenopatia cervical ou generalizada.^{19–24}

Na fase subaguda, predominam os sintomas articulares, ocorrem em até 50% dos pacientes infectados pelo CHIKV. Caracteriza-se pela persistência da artralgia/artrite, bursite, tenossinovite, associadas a rigidez matinal e astenia, com evolução contínua ou intermitente.^{21,24,25}

A prevalência de manifestações articulares crônicas após a infecção por CHIKV varia de 14,4 a 87,2%.^{14,19,21,23,26–30} Essa ampla faixa de variação percentual pode ser explicada, em parte, por questões metodológicas: variável número amostral, tempo de acompanhamento diferente, medidas usadas para avaliar artropatia crônica e método de coleta dos dados. Modelo estatístico com dados de estudos observacionais estimou que, na América Latina, 47,6% dos indivíduos acometidos por febre chikungunya irão desenvolver manifestações articulares crônicas.³¹ Uma metanálise recente³² avaliou a prevalência de doença articular inflamatória crônica (DAIC) pós-chikungunya (pós-chik), em 18 estudos selecionados (nove coortes retrospectivas e prospectivas), com 5.702 pacientes. O tempo médio de acompanhamento foi de 17,5 meses e a prevalência da DAIC pós-chik variou de 25,3% a 40,2%, dependeu do tipo de estratificação dos estudos.

O padrão de comprometimento articular crônico pode ocorrer na forma de queixas persistentes (20–40%) ou recidivantes (60–80%)^{33,34} e inclui a presença de oligo ou poliartalgia de intensidade variável, geralmente simétrica, predomina em punhos, mãos, tornozelos e joelhos, em associação com rigidez matinal e edema articular.³³ Mesmo pacientes que apresentam melhoria significativa inicial podem cursar com recidivas em até 72% dos casos, com intervalos que

variam de uma semana a anos, com sintomas variáveis e com comprometimento das mesmas articulações acometidas previamente.^{29,35}

Apesar de a persistência das queixas musculoesqueléticas ser a principal característica da febre chikungunya, pouco foi estudado sobre os fatores que se associam com cronificação e pior prognóstico. Os resultados das séries de casos publicadas demonstram que alguns fatores estão mais associados à evolução para forma crônica como sexo feminino,^{34,36–38} idade acima de 40 anos, envolvimento articular proeminente na fase aguda (edema e rigidez articulares, poliartrose, tenossinovite),^{32,34,36–39} diagnóstico de doença articular prévia, como osteoartrite (OA),^{39,40} e presença de comorbidades, como diabetes mellitus (DM).^{33,35} Por outro lado, a presença de dor articular sem edema ou rigidez foi associada a maior probabilidade de recuperação.³⁴

Do ponto de vista laboratorial, são considerados como preditores de cronicidade os níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e de sorologia para CHIKV IgG;^{28,41} a persistência de CHIKV IgM positiva além da fase aguda está associada com artrite erosiva e cronificação dos sintomas articulares.^{42,43}

O diagnóstico da febre chikungunya é tipicamente clínico, uma vez que a associação de febre aguda com artralgia e/ou artrite intensa de instalação aguda é altamente sugestiva, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, em áreas onde a doença é endêmica e onde epidemias ocorram.^{17,44} Atualmente, no Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é usar os critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito de febre chikungunya. Critérios semelhantes também foram propostos na última reunião de *experts* feita na Nicarágua, em 2015^{17,45} (tabela 1).

Alguns casos podem evoluir de forma atípica, caracterizada pelo aparecimento de manifestações clínicas menos frequentes (tabela 2) ou por apresentar sinais de gravidade.⁴⁶ A frequência dos quadros graves é de 0,3%, estão associados à idade avançada (> 65 anos) e à presença de comorbidades. Existem relatos da ocorrência de sepse e choque séptico em pacientes com febre chikungunya em terapia intensiva, não foi identificado outro possível agente etiológico que justificasse o quadro.^{21,25,46–49} O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) antes da internação, hipertensão

Tabela 2 – Principais manifestações clínicas atípicas da febre chikungunya^{55,136,13,7}

Orgão/sistema	Manifestações clínicas
Cutâneas	Hiperpigmentação, úlceras aftosas, eritema nasal transitório, eritema generalizado, lesões vesicobolhosas, descamação das palmas das mãos, despigmentação labial, lesões vasculíticas, erupções liquenoides.
Renais	Insuficiência renal (pode ser precipitada ou agravada pelo uso de AINEs) Nefrite.
Pulmonares	Pneumonia Insuficiência respiratória
Gastrointestinais	Diarreia, vômitos, hepatite aguda (relacionada ao vírus, etilismo e uso de paracetamol prévios)
Cardíacas	Insuficiência cardíaca, arritmias, perimiocardite, doença isquêmica coronariana
Neurológicas	Encefalite, meningoencefalite, irritação meníngea, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, acidente vascular cerebral, confusão mental e convulsões
Oftalmológicas	Conjuntivite, neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte anterior.
Hematológicas	Trombocitopenia, linfadenopatia

Tabela 3 – Critérios de classificação de doença articular inflamatória crônica (DAIC) pós-chikungunya²⁹

> 4 articulações com artrite + duração dos sintomas \geq 6 semanas + ausência de diagnóstico alternativo

A. Artrite = 1 critério inflamatório

- Sinovite^a
- Calor e/ou eritema sobre a articulação
- Rigidez matinal > 30 minutos
- Dor inflamatória – melhora com o exercício e piora com o repouso ou durante a noite

B. Não preenche os critérios de artrite reumatoide ou espondiloartrite, além da eliminação de outras causas de poliartrite: gota, doenças autoimunes, disfunções da tireoide, hepatite viral crônica, sarcoidose etc.

^a Diferenciar de edema articular sem sinovite.

arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares foi fator independente associado ao aumento da mortalidade.^{46,47} As hemorragias são pouco frequentes, têm maior risco ligado à coinfeção com a dengue, e não estão ligadas a alterações de coagulação ou trombocitopenia grave.²⁵ Similar a outras doenças virais, tais como a hepatite C, a febre chikungunya tem sido associada com alta prevalência de crioglobulinemia mista.⁵⁰

Um estudo recente avaliou a concordância entre o resultado da sorologia IgM para CHIKV e o diagnóstico clínico. A presença de dor articular em qualquer combinação com febre, mialgia ou exantema produziu uma concordância de 85% com o resultado positivo da IgM ($\kappa = 0,289$, $p < 0,001$). Os autores sugerem que o uso desses sintomas pode ser útil para definir casos de febre chikungunya quando o CHIKV é o arbovírus predominante em circulação diante da dificuldade para feitura do teste sorológico.⁵¹

Existem evidências que indicam o desenvolvimento de doenças reumáticas crônicas pós-infecção pelo CHIKV.^{26,31,32,38,40,52,53} A patogênese da artropatia ocasionada pela infecção pelo CHIKV ainda não está claramente definida, mas estudos feitos com outros vírus artrítogênicos demonstram que possivelmente a artrite nesses casos é decorrente da habilidade do vírus de se reproduzir e mediar dano tissular na articulação, esse dano é dependente da resposta imune do hospedeiro.⁵⁴ As séries de casos publicadas demonstram que alguns pacientes durante a fase crônica preencheram critérios para AR^{23,29} e espondiloartrites (EpA).^{19,20,29,52} Existem também relatos de exacerbação de psoríase cutânea e deflagração dessa doença após surto de febre chikungunya.^{55,56}

Durante a epidemia das Ilhas Reunion, Javelle *et al.*²⁹ propuseram um critério de artrite inflamatória indifferenciada (não validado) (tabela 3) para classificar os pacientes que não preenchiam os critérios de AR ou de EpA, para separar os que apresentavam doença inflamatória daqueles que apresentavam apenas artralgia. Diante desses critérios, qualquer quadro poliarticular inflamatório que persiste por mais de três meses após a fase aguda da febre chikungunya deve sugerir o diagnóstico potencial de DAIC pós-chik. A rigidez matinal foi considerada a manifestação com o menor poder diagnóstico, devido a sua alta prevalência no período pós-chik, enquanto sinovite e tenossinovite foram altamente indicativos de DAIC, o que pode ser confirmado por ultrassonografia (USG), para diferenciar do edema de partes moles, também característico da doença.²⁹ Esses critérios são bastante inespecíficos e não foram validados em outras populações, não é possível precisar sua acurácia na prática clínica. Desse modo, recomendamos cautela no caso de seu uso, pois facilmente um paciente com outras doenças inflamatórias crônicas pode ser classificado equivocadamente como febre chikungunya.

Com o objetivo de conhecer o comportamento da febre chikungunya no Brasil, bem como obter dados para embasar futuras decisões terapêuticas, foi iniciado em abril/2016 um estudo de coorte multicêntrico – Coorte Chikbrasil – que tem incluído pacientes brasileiros com infecção pelo CHIKV e manifestações articulares. Inicialmente, seis centros em quatro estados do Brasil (Pernambuco, Paraíba, Ceará e Sergipe) participam desse estudo e os pacientes são incluídos se apresentarem diagnóstico clínico-epidemiológico de febre chikungunya¹⁷ com manifestações articulares crônicas. Até o momento, 431 pacientes já foram incluídos e seus dados têm

sido coletados e analisados periodicamente (análises ainda não publicadas).

Método

Para elaboração das recomendações foram criados três grupos de trabalho: um grupo central, um grupo de revisão da literatura e um para o painel de votação. O grupo central foi composto por cinco reumatologistas (CDLM; ALBPD; VMT; JTSV; GC) e teve como funções a definição e o envio das perguntas condutoras que serviram de base para a criação das recomendações, a coordenação e supervisão dos membros dos outros dois grupos, a condução dos painéis de votação e a redação do manuscrito. O grupo que fez a revisão da literatura foi composto de 20 reumatologistas e três fisioterapeutas. A busca por evidências foi feita nas bases de dados (Medline, SciELO, PubMed, Embase) e foram selecionados artigos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento da febre chikungunya, além de resumos publicados em anais de congressos, em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola, até outubro de 2016. Esse grupo foi responsável por revisar as evidências encontradas e fornecer embasamento teórico para as recomendações finais.

A qualidade metodológica dos estudos identificados foi submetida a avaliação crítica com base no risco de viés para ensaios clínicos de intervenção e no Strobe (Fortalecimento de Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia).⁵⁷ Como não foi possível, pela diversidade metodológica dos estudos encontrados, a feitura de metanálise, a avaliação foi feita pelo nível de evidência e grau de recomendação segundo a classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, 2011 (*Levels of Evidence*),⁵⁸ que classifica as evidências de 1 a 5 de acordo com a tipo do estudo para responder a pergunta em questão e gerar a melhor evidência para tomada da decisão. Como foram usados na elaboração das recomendações estudos com diferentes níveis de evidências, optamos por colocar todos os níveis que geraram a recomendação final de duas formas a seguir: em sequência, separado por vírgula, ou intervalo, separado por hífen.

Devido à baixa qualidade das evidências encontradas, e até mesmo pela falta de evidências em algumas situações, também usamos as análises preliminares da Coorte Chikbrasil (descritas ao longo do texto, particularmente para tratamento) e a opinião dos especialistas do grupo para dar apoio às decisões tomadas para definir as recomendações.

Para a definição do grau de concordância foi usada metodologia Delphi, em duas reuniões presenciais e várias rodadas de votação *on line*. O grupo de votação foi formado com todos os componentes dos outros dois grupos, além de três clínicos gerais, um infectologista e um representante da gestão pública em saúde. As duas reuniões presenciais foram feitas em Recife-PE (outubro e novembro de 2016), com a presença de mais de 90% dos componentes. Além da votação presencial, foram feitas várias rodadas de questionamentos, votações e correções via internet. Para a definição do grau de concordância, os participantes do painel de votação atribuíram uma nota de 0 a 10, em escala contínua, o 0 foi considerado como discordo totalmente e o 10 concordo totalmente. A partir

dessas notas foi calculada a média e o desvio padrão para cada recomendação.

Foram geradas 25 recomendações, divididas em três grupos temáticos: A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem; B. Situações especiais e C. Tratamento. No presente artigo foram incluídos os dois primeiros temas (tabela 4), com 14 recomendações, e as recomendações de tratamento ficaram para a parte 2.

Para facilitar a leitura do texto, os níveis de evidência dos estudos usados para embasar as recomendações podem ser encontrados na lista de referências final. Não foram classificadas as referências relacionadas a diretrizes, protocolos de tratamento, resumos publicados em anais de congresso e as que não eram relacionadas diretamente com febre chikungunya.

Recomendações

A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem

A.1 Em situações de epidemia, diante de um quadro agudo de febre, artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, a possibilidade de febre chikungunya deve ser fortemente considerada. No entanto, outras doenças febris agudas devem entrar no diagnóstico diferencial, principalmente diante de casos graves ou atípicos. Concordância: 9,31(DP ± 1,168); nível de evidência (2-4).

Os sintomas típicos da fase aguda da febre chikungunya (febre, exantema e artralgia) podem ocorrer em outras doenças virais, particularmente na dengue.^{59,60} Embora muitos sintomas e sinais sejam similares, algumas manifestações são consideradas mais características, o que pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre as duas infecções. Odinofagia, tosse, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia, taquicardia são mais comuns na dengue do que na infecção pelo CHIKV;⁶¹ além disso, na dengue a febre costuma ser de menor intensidade, a erupção cutânea surge mais tardiamente (entre o quinto e sétimo dia de doença), observa-se maior frequência de dor retro orbitária, trombocitopenia e neutropenia.^{62,63} Devido à coexistência em uma mesma epidemia do vírus zika (ZIKV) em nosso meio, torna-se necessário o diagnóstico diferencial também com essa infecção viral. A febre na zika é mais leve e pode até estar ausente; a artralgia e a mialgia não costumam ser debilitantes; hiperemia conjuntival é comum e pode existir erupção cutânea, que também é pruriginosa.⁶⁴ Deve-se também levar em consideração a possibilidade de coinfeção do CHIKV com ZIKV e/ou vírus da dengue (DENV), que pode ocorrer durante as epidemias de arboviroses.⁶²⁻⁶⁴

Além do DENV e do ZIKV, outros arbovírus também podem causar sintomas semelhantes aos da febre chikungunya na fase aguda, como Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong, grupo Sindbis e Mayaro.⁶⁰ Dentre esses, o único encontrado no Brasil é o Mayaro (MAYV), responsável pelo desenvolvimento da febre do Mayaro, que além dos sintomas agudos semelhantes aos da infecção pelo CHIKV tem características artritogênicas com potencial de cronificação. No entanto, a febre do Mayaro ocorre predominantemente em áreas silvestres e, em geral, fica restrita a surtos.⁶⁵ No Brasil, o MAYV tem transmissão restrita ao Norte do país,⁶⁶ embora já tenha sido detectado em estados de outras regiões.^{67,68}

Tabela 4 – Resumo das recomendações para diagnóstico e situações especiais na febre chikungunya

Recomendações

A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem

- A.1. Em situações de epidemia, diante de um quadro agudo de febre, artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, a possibilidade de febre chikungunya deve ser fortemente considerada. No entanto, outras doenças febris agudas devem entrar no diagnóstico diferencial, principalmente diante de casos graves ou atípicos. *Concordância: 9,31 (DP ± 1,168); nível de evidência (2-4).*
- A.2. Em pacientes com suspeita clínica de febre chikungunya na fase aguda, a avaliação laboratorial (hemograma, enzimas hepáticas, creatinina, glicemia de jejum, VSH/PCR) deve ser decidida caso a caso, a depender das comorbidades e sinais de gravidade. *Concordância: 7,12(DP ± 3,5), nível de evidência (3,4).*
- A.3. A detecção do CHIKV deve ser feita apenas para os casos nos quais se faça necessária a confirmação diagnóstica na fase aguda: casos atípicos, diagnóstico diferencial diante de formas graves de apresentação ou para definir estratégias de saúde pública (suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos), para as quais o método de escolha é a PCR em tempo real, deve essa ser solicitada na primeira semana de sintomas. *Concordância: 9,19 (DP ± 0,834), nível de evidência (2,3).*
- A.4. Para os casos agudos de febre chikungunya, a sorologia para CHIKV (IgM e IgG) só deve ser feita nas formas atípicas ou diante da necessidade de diagnóstico diferencial, deve ser solicitada a partir do décimo dia do início dos sintomas. Nas formas crônicas, a solicitação da sorologia é recomendada para confirmação diagnóstica, mas não para o início do tratamento. *Concordância: 9,29 (DP ± 1,510); nível de evidência (2-4).*
- A.5. Autoanticorpos na fase crônica da febre chikungunya só devem ser solicitados mediante a necessidade de diagnóstico diferencial com as doenças reumatológicas específicas, obedecem-se os consensos/diretrizes existentes. *Concordância: 8,55 (DP ± 2,593); nível de evidência (3,4).*
- A.6. Na fase aguda e subaguda da febre chikungunya, a maioria dos pacientes não necessita de exames de imagens. Na fase crônica, a radiografia simples deve ser solicitada na primeira consulta com o reumatologista, como avaliação estrutural inicial ou de dano preexistente. *Concordância: 9,70 (DP ± 0,651); nível de evidência (3,4).*
- A.7. A ultrassonografia musculoesquelética pode auxiliar na avaliação de alterações articulares e periarticulares em qualquer fase da febre chikungunya. Na fase aguda, é o único exame de imagem que pode ser feito, a critério médico, é especialmente útil no diagnóstico diferencial do edema de membros inferiores. *Concordância: 9,29(DP ± 1,510); nível de evidência (3,4).*

B. Situações especiais

- B.1. No tratamento das gestantes com febre chikungunya deve-se levar em consideração o risco dos medicamentos para o feto e, se indicados, analgésicos, prednisona/prednisolona e hidroxicloroquina podem ser usados. *Concordância: 9,71 (DP ± 0,534); nível de evidência (3,4).*
- B.2. A febre chikungunya, por si só, não é indicação de parto operatório, deve essa ser puramente obstétrica. O aleitamento materno é permitido. *Concordância: 9,67 (DP ± 0,547); nível de evidência (3,4).*
- B.3. Em idosos (> 60 anos) com febre chikungunya recomenda-se em todas as fases da doença, especialmente na fase aguda, supervisão clínica rigorosa no que se refere ao uso de medicamentos, comorbidades e maior risco de complicações. *Concordância: 9,61 (DP ± 0,737); nível de evidência (3,4).*
- B.4. Crianças abaixo de dois anos devem receber atenção especial pelo maior risco de manifestações graves e atípicas, particularmente ao acometimento do SNC. *Concordância: 9,30 (DP ± 1,179); nível de evidência (3,4).*
- B.5. Recém-nascidos de mães com quadro clínico sugestivo de febre chikungunya próximo ao parto devem ficar sob observação rigorosa nos primeiros cinco dias de vida. Deve ser feito uso racional de medicações para os que desenvolvem a doença e manejo dos casos complicados em unidade de terapia intensiva. *Concordância: 9,54 (DP ± 0,838); nível de evidência (3,4).*
- B.6. Na fase aguda da febre chikungunya em crianças, o tratamento consiste em hidratação, analgésicos e antitérmicos, deve-se evitar uso de salicilatos. Na fase crônica, sugere-se seguir as recomendações dos adultos, levar-se em consideração as particularidades inerentes à faixa etária. *Concordância: 9,48 (DP ± 0,785); nível de evidência (3,4).*
- B.7. Recomendamos atenção em pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide, espondiloartrites ou lúpus eritematoso sistêmico, visto que pode ocorrer reativação ou exacerbação da doença de base. *Concordância: 9,42 (DP ± 1,840); nível de evidência (3,4).*

Outras causas de doença viral febril aguda, tais como adenovírus, enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus B19, também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da febre chikungunya, deve ser levadas em consideração história de exposição e área geográfica do paciente, bem como relatos de viagens recentes.⁶⁹

Além das doenças virais, infecções bacterianas agudas, como leptospirose, e parasitárias, como malária, podem levar ao aparecimento de manifestações clínicas similares às da febre chikungunya na sua fase inicial, como febre alta, mialgias, artralgias, cefaleia, fadiga, diarreia e, em alguns casos, dor abdominal, devem entrar como diagnóstico diferencial, principalmente nos casos considerados atípicos.^{70,71}

Algumas doenças autoimunes, como doença de Still e lúpus eritematoso sistêmico (LES), podem apresentar sintomas semelhantes aos da infecção pelo CHIKV, mesmo na fase aguda. A doença de Still manifesta-se com febre alta, exantema, artralgia/artrite, leucocitose e aumento

das transaminases e pode ser confundida com infecções virais; febre, manifestações articulares e cutâneas, além de envolvimento renal, pulmonar, neurológico, linfopenia são características do LES e que podem ser confundidas com infecção por CHIKV complicada (opinião do expert).

Na fase subaguda e crônica, a infecção por CHIKV pode apresentar quadro clínico semelhante a algumas doenças reumáticas crônicas. Artrite simétrica, que compromete articulações das mãos, punhos, joelhos e tornozelos, acompanhados de rigidez matinal, são sintomas encontrados na AR e que também estão presentes na artropatia secundária à infecção pelo CHIKV. O comprometimento de enteses e fâscias e a presença de lombalgia inflamatória em pacientes com febre chikungunya podem simular um quadro de EpA, principalmente em pacientes jovens do sexo masculino.^{20,29} Importante levar em consideração que esses casos podem ter um atraso no início do tratamento específico por serem

equivocadamente diagnosticados como febre chikungunya, erro esse induzido pelo momento epidemiológico.⁷²

A.2. *Em pacientes com suspeita clínica de febre chikungunya na fase aguda, a avaliação laboratorial (hemograma, enzimas hepáticas, creatinina, glicemia de jejum, VSH/PCR) deve ser decidida caso a caso, a depender das comorbidades e sinais de gravidade. Concordância: 7,12(DP ± 3,5), nível de evidência (3,4).*

Para a solicitação de avaliação laboratorial nos casos de febre chikungunya, devem ser levados em consideração as manifestações clínicas e o estágio em que a doença se encontra. Uma vez que na fase aguda o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios clínico-epidemiológicos, e ainda pela pouca especificidade dos exames nessa fase, não é necessária solicitação de exame laboratorial para as formas típicas não complicadas. Para os pacientes de risco (idosos, gestantes, crianças abaixo de dois anos e com presença de comorbidades), a recomendação é que deve ser solicitado apenas o hemograma. Uma avaliação laboratorial mais detalhada pode ser necessária de acordo com as condições gerais do paciente, comorbidades e uso de fármacos, especialmente em pacientes idosos.^{17,24}

O achado laboratorial mais frequente na febre chikungunya é a linfopenia, mais intensa na fase virêmica da doença.⁴ Ao contrário do descrito na dengue, a presença de trombocitopenia é menos frequente e menos pronunciada. Além disso, podem ser encontradas leucopenia, neutropenia, alterações na função hepática e renal, hipocalcemia, elevação de CPK e DHL, sobretudo nos pacientes que necessitam de hospitalização.^{25,26,49,73,74} Com relação às provas de atividade inflamatórias, a velocidade de hemossedimentação (VHS) foi elevada na maioria dos pacientes durante os primeiros dez meses da doença em um estudo na Índia²³ e níveis aumentados de PCR foram detectados em mais de 70% dos pacientes.^{20,26}

Na fase crônica, além dos exames de rotina (hemograma, VSH, PCR), deve ser avaliada a necessidade de solicitação de autoanticorpos, caso a apresentação clínica seja sugestiva de DAIC e avaliação de comorbidades. A análise do líquido sinovial pode ser necessária para confirmar a natureza inflamatória do comprometimento articular e auxiliar no diagnóstico diferencial (gota, artrite séptica etc.).

A.3. *A detecção do CHIKV deve ser feita apenas para os casos nos quais se faça necessária a confirmação diagnóstica na fase aguda: casos atípicos, diagnóstico diferencial diante de formas graves de apresentação ou para definir estratégias de saúde pública (suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos), para a qual o método de escolha é a PCR em tempo real, deve ser solicitada na primeira semana de sintomas. Concordância: 9,19 (DP ± 0,839), nível de evidência (2,3).*

O diagnóstico confirmatório da infecção pelo CHIKV pode ser feito por três tipos principais de testes de laboratório: isolamento do vírus, técnicas moleculares de detecção do RNA genômico viral (PCR em tempo real) e testes sorológicos.⁷⁵

O isolamento do vírus, através da detecção do RNA viral, pode ser feito em amostras de soro na fase aguda (≤ 8 dias),⁷⁶ não é entretanto um método aplicado na prática clínica.

A técnica PCR em tempo real para detecção do RNA genômico viral tem algumas vantagens sobre o método de PCR convencional: maior rapidez na feitura, mensuração quantitativa, baixo risco de contaminação, facilidade de padronização e alta sensibilidade/especificidade. A presença do RNA viral por essa técnica pode ser detectada durante o período inicial da viremia (até sete dias).⁷⁷

Se levarmos em consideração que os sintomas devidos à infecção pelos arbovírus (CHIKV, DENV e ZIKV) podem ser semelhantes, especialmente nos estágios iniciais, no caso de necessidade de feitura de diagnóstico diferencial em áreas onde existe a circulação do três vírus, é mais vantajosa a técnica de PCR em tempo real triplex, que identifica simultaneamente o RNA dos três vírus.⁷⁸⁻⁸⁰

Devido às dificuldades conhecidas para feitura do PCR em tempo real na prática clínica, como custo elevado e falta de acesso para a maioria da população, recomendamos que a confirmação diagnóstica dos casos agudos só seja feita durante as epidemias em casos atípicos, graves ou diante de situações especiais (crianças com idade inferior a dois anos, grávidas, suspeita de novos focos ou de casos pós-epidêmicos). Nesses casos, o material para análise deve ser colhido nos primeiros seis dias do início dos sintomas.

A.4. *Para os casos agudos de febre chikungunya, a sorologia (Elisa) para CHIKV (IgM e IgG) só deve ser feita nas formas atípicas ou diante da necessidade de diagnóstico diferencial, deve ser solicitada a partir do décimo dia do início dos sintomas. Nas formas crônicas, a solicitação da sorologia é recomendada para confirmação diagnóstica, mas não para o início do tratamento. Concordância: 9,29 (DP ± 1,510); nível de evidência (2-4)*

De acordo com as atuais recomendações do Ministério da Saúde, em situações de epidemia só deve ser solicitada sorologia específica para CHIKV na fase aguda nos casos atípicos e situações clínicas complicadas.¹⁷ No entanto, em regiões onde as arboviroses são endêmicas, a correta identificação do tipo específico de infecção tem grande importância para o manejo do paciente, principalmente naquele que evolui para a fase crônica, para a instalação de medidas sanitárias apropriadas e para a orientação dos gestores de saúde.⁶⁶

Na prática, a sorologia é a forma mais amplamente usada para confirmação diagnóstica da infecção pelo CHIKV. Para o diagnóstico sorológico podem ser usadas as técnicas de Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assays*) e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT).¹⁷

Os anticorpos IgM podem ser detectados em 4 a 20% dos casos a partir do terceiro dia, alcança 80% de positividade após a primeira semana.^{81,82} Níveis mais elevados são observados entre a terceira e a quinta semanas, podem persistir por um a três meses, embora em alguns pacientes possa permanecer positivo por mais tempo. Os anticorpos IgG também são detectados a partir da primeira semana da infecção, geralmente um a dois dias após o aparecimento dos anticorpos IgM, e pode persistir por anos.⁸¹⁻⁸³

A sorologia para CHIKV pode ser solicitada a partir do quinto dia do início dos sintomas da doença. No entanto, para obter o melhor desempenho operacional do teste, deve ser solicitada após sete a 10 dias para os anticorpos IgM e 10 a 14 dias para os IgG, considerando a técnica Elisa,

Tabela 5 – Prevalência de positividade de autoanticorpos na febre chikungunya, em diversos estudos

Estudos	N	FR +	ACPA+	FAN+	FR ou ACPA+
Blettery et al., 2016 ⁷²	147	0%	0%	0%	na
Bouquillard e Combe. 2009 ⁹²	21	57,1%	28,6%	9,5%	66%
Chopra et al. 2008 ²⁰	156	43,3%	3,3%	na	na
Ganu e Ganu. 2011 ⁹³	16	12,5%	56,5%	na	na
Javelle et al. 2005 ²⁹	159	na	Na	na	30%
Lambourne et al. 2015 ¹³⁶	54	15%	0%	na	na
Manimunda et al. 2010 ²³	20	0%	5%	na	na
Miner et al. 2015 ¹³⁷	8	0%	0%	30%	na
Zhukov et al. 2015 ¹³⁸	234	25,2%	1,7%	na	na

ACPA, anticorpos antiptéptídeos citrulinados; FAN, fator antinúcleo; FR, fator reumatoide; n, número de pacientes; na, não avaliado.

especialmente em áreas sem circulação de outros alfavírus; a sensibilidade fica entre 85 e 98% e a especificidade acima de 90%.^{14,65,81-88} A persistência de uma resposta IgM específica meses após a infecção inicial tem sido observada em alguns pacientes com manifestações musculoesqueléticas crônicas.⁸⁴ O seu significado ainda não está bem estabelecido, mas a hipótese mais aceita é que seja um indicativo da persistência do vírus em algum tecido por mecanismos ainda mal compreendidos.^{84,88}

A questão da coinfeção com outras arboviroses é uma realidade em áreas endêmicas tanto para febre chikungunya, como para dengue e Zika. O CHIKV é um alfavírus e pode haver reação cruzada com outros vírus da mesma família.^{65,88} No Brasil, o que ocorre com maior frequência é o Mayaro, que também causa febre e artralgia (limitada), mas que ainda tem transmissão restrita à Região Norte,⁶⁶ embora já tenha sido detectado em outros estados fora dessa região.^{67,68}

Um grupo de estudos da Universidade Federal do Rio de Janeiro descreveu uma série com 30 casos provenientes de áreas endêmicas de coinfeção por ZIKV, CHIKV e DENV. Os resultados evidenciaram que o DENV RNA não foi detectável em qualquer das amostras clínicas, enquanto o ZIKV RNA foi detectável em 17 amostras (56,7%). A coinfeção pelo ZIKV e CHIKV foi documentada em um caso. Dos 17 indivíduos ZIKV-positivos, oito mostraram reatividade para anti-DENV IgM, o que sugeriu infecção de início recente pelo DENV, reação cruzada ou coinfeção. Esses achados fortalecem a relevância do diagnóstico laboratorial para a confirmação diagnóstica, sobretudo em casos de área endêmica das três arboviroses.⁷⁵

O PRNT, desenvolvido em 1959 por Henderson e Taylor,⁸⁹ identifica e quantifica anticorpos neutralizantes em amostras de soro, através do cálculo do percentual de redução da atividade viral, é geralmente aceito como o teste mais específico para diagnóstico das arboviroses. Em amostras de soro de pacientes com anticorpos específicos neutralizantes para o CHIKV, o número de placas observadas será menor quando comparado com controles, devido à presença dos anticorpos neutralizantes nas células do hospedeiro infectado.⁹⁰ O diagnóstico através do PRNT é feito quando ocorre aumento de quatro vezes no título em amostra da fase aguda para a convalescente.⁷⁶

Um estudo recente feito nas Filipinas demonstrou que o uso do PRNT pode ser útil para detectar casos de infecção subclínica. A amostra foi constituída de 853 indivíduos escolhidos de forma aleatória, antes do início dos sintomas sugestivos

de febre chikungunya, durante a epidemia de 2012. Após 12 meses foram identificados 19 casos sintomáticos e 87 casos de infecções subclínicas. Um PRNT positivo na visita de inclusão foi associado com 100% (IC 95%: 46,1, 100,0) de proteção para infecção sintomática. Esses dados podem ser importantes para avaliar o impacto da doença, entender a transmissão do vírus e auxiliar no desenvolvimento de vacina contra o CHIKV.⁹¹

Considerando que a PRNT é um método caro, trabalhoso, de difícil acesso e interpretação, o método sorológico de escolha deve basear-se em ensaios imunoenzimáticos (Elisa), que apresentam a vantagem de ser de baixo custo, acessíveis e simples de ser feitos.^{65,84} Assim como para a detecção do CHIKV, recomendamos que a sorologia para febre chikungunya na fase aguda só seja feita diante da necessidade de diagnóstico diferencial ou nas formas atípicas. Nos casos típicos, o diagnóstico deve ser feito através da aplicação dos critérios clínico-epidemiológicos (tabela 5).

A.5. Autoanticorpos na fase crônica da febre chikungunya só devem ser solicitados mediante a necessidade de diagnóstico diferencial com as doenças reumatológicas específicas, em obediência aos consensos/diretrizes existentes. Concordância: 8,55 (DP ± 2,593); nível de evidência (3,4).

Os dados sobre a positividade de autoanticorpos em pacientes com febre chikungunya, além de escassos, são bastante conflitantes, provavelmente pelos diferentes grupos populacionais avaliados e pelo desenho dos estudos, em sua maioria retrospectivos e série de casos. Resultados preliminares da Coorte ChikBrasil, que incluiu até o presente momento 430 pacientes com febre chikungunya, em quatro capitais brasileiras, demonstraram uma positividade de fator reumatoide (FR) de 28,3% em 113 pacientes que fizeram o exame; o fator antinúcleo (FAN) foi positivo em 33,3% entre 66 pacientes e em apenas um paciente o anticorpo antiptéptídeo citrulinado (ACPA) foi positivo (dados não publicados).

Na tabela 5 podem ser observados os resultados de positividade dos autoanticorpos em diversas coortes de pacientes com febre chikungunya.

Considerando-se os dados de positividade apresentados, devem ser solicitados FR e ACPA apenas para o paciente que mantenha, apesar de tratamento adequado, sinovite persistente em uma ou mais articulações na fase crônica. O FAN só deve ser solicitado para fazer o diagnóstico diferencial nos casos que apresentem duração superior a 12 semanas e ainda não tenham diagnóstico definido. Além desses

autoanticorpos, é ressaltada a importância da avaliação do HLA-B27 nos casos com quadro clínico sugestivo de EpA.²⁴

A.6. *Na fase aguda e subaguda da febre chikungunya, a maioria dos pacientes não necessita de exames de imagens. Na fase crônica, a radiografia simples deve ser solicitada na primeira consulta com o reumatologista, como avaliação estrutural inicial ou de dano preexistente. Concordância: 9,70 (DP ± 0,651); nível de evidência (3,4).*

A.7. *A ultrassonografia musculoesquelética pode auxiliar na avaliação de alterações articulares e periarticulares em qualquer fase da febre chikungunya. Na fase aguda, é o único exame de imagem que pode ser feito, a critério médico, é especialmente útil no diagnóstico diferencial do edema de membros inferiores. Concordância: 9,29 (DP ± 1,510); nível de evidência (3,4).*

Os estudos feitos até o presente momento não estabelecem um protocolo para definir quando devem ser feitos exames de radiografia simples. Os exames radiológicos feitos na fase aguda da doença não evidenciaram erosões e a presença dessas, mesmo na fase crônica da doença, é divergente entre as séries de casos publicadas.^{20,29,72,92} No estudo feito nas Ilhas Reunion, alguns pacientes apresentaram recuperação parcial ou total das lesões ósseas como resposta ao tratamento, embora em alguns pacientes tenha havido progressão do grau de destruição óssea a despeito da terapêutica.²⁹

Os achados radiográficos observados na artropatia secundária à infecção pelo CHIKV foram verificados em imagens obtidas na maior parte dos casos entre três meses e dois anos de doença.⁹³ Em um estudo retrospectivo, o tempo médio para o diagnóstico radiográfico das lesões articulares a partir do quadro agudo foi de 45 meses.²⁹ Assim, não é sugerida sua feitura em pacientes na fase aguda. Em pacientes com menos de três meses de evolução, deverão ser feitos apenas em casos selecionados, como na presença de complicações, dúvidas diagnósticas e avaliação da indicação de início de terapêutica precoce. Em pacientes na fase crônica da doença, com sintomas prolongados, fazer radiografia simples de acordo com padrão de acometimento, se necessário, para avaliar progressão de dano articular.^{24,29}

A ultrassonografia (USG) é um método rápido, de baixo custo e não invasivo, mas cujos resultados são muito dependentes do médico que executa o exame; útil na avaliação da presença de sinovite, do grau de atividade inflamatória, na verificação de erosões ósseas e de lesões ligamentares e tendíneas decorrentes da febre chikungunya, além de auxiliar em casos de dúvidas diagnósticas e na constatação de lesões prévias.^{22,46,94} Especificamente na fase aguda, permite a avaliação do edema de membros inferiores, auxilia na diferenciação entre alterações articulares, periarticulares e edema de origem vascular (opinião do especialista).

Na avaliação do quadro articular da fase aguda da febre chikungunya, em um estudo ultrassonográfico desenvolvido na Martinica com 28 pacientes (duração média de 6,15 dias de doença), foi evidenciado derrame articular em 92,8% dos casos. Periartrite de tornozelo foi encontrada em menor frequência (28%); apenas dois pacientes apresentaram tenossinovite e não foi evidenciada a presença de erosões.⁹⁵

Os poucos estudos que avaliam a indicação de ressonância magnética (RM) na artropatia crônica secundária à infecção pelo CHIKV são descritivos e não definem se existe superioridade desse método em relação à USG ou necessidade de seguimento por imagem nesses pacientes. Há, contudo, que se considerar o custo envolvido, a disponibilidade do exame e a experiência do examinador na seleção do método apropriado para a avaliação por imagem em cada caso.^{23,27} Os possíveis achados na RM em pacientes com febre chikungunya são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com artropatias inflamatórias, particularmente a AR.^{23,24,27,42,72,93} A [tabela 6](#) mostra as indicações e os possíveis achados com base nas fases clínicas e tipo de exame de imagem usado.

B. Situações especiais

B.1. *No tratamento das gestantes com febre chikungunya deve-se levar em consideração o risco dos medicamentos para o feto e, se indicados, analgésicos, prednisona/prednisolona e hidroxicloroquina podem ser usados. Concordância: 9,71 (DP ± 0,534); nível de evidência (3,4).*

B.2. *A febre chikungunya, por si só, não é indicação de parto operatório, deve essa ser puramente obstétrica. O aleitamento materno é permitido. Concordância: 9,67 (DP ± 0,547); nível de evidência (3-4).*

Durante o surto que houve no sul da Tailândia em 2009/2010, foi feito um levantamento epidemiológico das infecções de dengue e febre chikungunya nas grávidas que tiveram seus partos entre novembro de 2009 e maio de 2010. Foi feita a sorologia das mães e naquelas com resultados positivos para CHIKV também foi testado o sangue dos cordões umbilicais. A soroprevalência de CHIKV foi de 71,2%; não foram detectadas complicações obstétricas mais frequentes nesse grupo e nem foi detectado IgM específico nos sangues de cordão umbilical.⁹⁶

Em 2015, Dotters-Katz et al.⁹⁷ revisaram as questões obstétricas relacionadas à febre chikungunya através de uma busca da literatura com os padrões Prisma de artigos relacionados ao tema em língua inglesa. Foram analisados 25 artigos; apesar de existirem indicativos de que indivíduos com doenças crônicas, idosos e crianças apresentam doença mais grave, não parece haver quadro mais grave em gestantes, embora não existam estudos comparativos com não grávidas.

Os resultados gestacionais aparentemente também não são influenciados pela infecção pelo CHIKV. Em um estudo prospectivo, Fritel et al.⁹⁸ compararam gestações em mulheres da Ilha Reunion, com e sem febre chikungunya. As mulheres infectadas pelo CHIKV apresentaram maior número de internações durante a gravidez, porém sem diferenças quanto a anomalias congênitas, prematuridade ou outra alteração. Um outro estudo prospectivo de Gérardin et al.⁹⁹ da mesma ilha, assim como em relatos de casos, a viremia materna durante o parto esteve associada com aumento na incidência de alterações do traçado cardíaco fetal, o que acarretou o dobro de partos operatórios, essa foi a única diferença.

O período em que a infecção pelo CHIKV ocorre durante a gravidez é o maior preditor de resultados fetais. A passagem pela barreira placentária pode ocorrer no primeiro e segundo trimestre, pode levar à infecção fetal e ao abortamento, é

Tabela 6 – Indicações e os possíveis achados encontrados nos exames de imagem na febre chikungunya

Exame	Indicação	Possíveis achados
Radiografia simples	<p><i>Apenas na fase crônica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avaliação de lesões articulares prévias, especialmente em pacientes com fatores de risco para cronificação ● Avaliação de dano estrutural relacionado ao acometimento articular pela febre chikungunya 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento de partes moles. ● Calcificações ● Erosões ● Esclerose subcondral ● Osteófitos ● Osteopenia periarticular ● Reação periosteal ● Redução de espaço articular
Ultrassonografia	<p><i>Fase aguda, subaguda e crônica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avaliação de inflamação articular e periarticular ● Avaliação de status articular em pacientes com suspeita de lesões articulares prévias ● Avaliação de dano estrutural relacionado ao acometimento articular pela febre chikungunya 	<ul style="list-style-type: none"> ● Calcificações ● Depósitos cristalinos (diagnóstico diferencial com gota) ● Derrame articular ● Erosões ● Osteófitos ● Periartrite/entesites ● Sinovite ● Tenossinovite/tendinite
Ressonância magnética	<p><i>Apenas na fase crônica</i></p> <p>Avaliação de dano estrutural relacionado ao acometimento articular pela febre chikungunya, na suspeita de evolução para doença reumatológica (AR/EpA).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Derrame articular ● Edema medular ósseo (especialmente na sacroilíaca) ● Entesopatia ● Erosões ● Inflamação periosteal ● Sinovite (espessamento sinovial) ● Tenossinovite/tendinite

AR, artrite reumatoide; EpA, espondiloartrites.

considerada de ocorrência rara. No entanto, a infecção materna ativa que ocorre em até quatro dias após o parto aumenta o risco de transmissão vertical, cuja taxa varia de 27 a 48% nas diversas séries publicadas.^{97,99-103} Deve-se suspeitar dessa via de transmissão quando os sintomas ocorrem durante a primeira semana de vida do neonato, na ausência de evidência de picada de mosquito.¹⁰³ Uma vez que o parto operatório não previne a transmissão vertical,^{104,105} esse não é obrigatório na febre chikungunya, a indicação é puramente obstétrica. A transmissão do CHIKV pelo leite materno é ainda discutida.⁹⁷

O tratamento da paciente com febre chikungunya crônica durante a gestação deve levar em consideração os conhecidos riscos de certos medicamentos para o feto. Recomenda-se iniciar o tratamento analgésico na fase aguda com paracetamol, na dose máxima de 4 g/dia. Os AINEs estão contraindicados após a 24ª semana de gestação pelo risco de insuficiência renal fetal e fechamento precoce do ducto arterioso.²⁴ O uso de AINEs não seletivos da COX-2 pode ser permitido por curtos períodos, entre as semanas 16 e 30, mas em geral é preferível usar baixas doses de prednisona, que pode ser usada durante toda a gravidez e no aleitamento, sem risco fetal.¹⁰⁶

A hidroxiquina pode ser uma opção para tratamento do quadro articular crônico em grávidas e durante o aleitamento, tendo em vista sua reconhecida segurança durante a gestação e lactação,^{106,107} e a existência de alguma evidência de melhoria do quadro articular em algumas séries de casos na população geral.^{108,109}

Como poupador de esteroides, a azatioprina pode ser usada durante a gravidez e o aleitamento, enquanto que o metotrexate (MTX) deve ser evitado na época da concepção,

assim como durante a gravidez e o aleitamento.¹⁰⁶ Além do paracetamol, ibuprofeno e opioides podem ser usados em casos selecionados.¹¹⁰

B.3. Em idosos (> 60 anos) com febre chikungunya recomenda-se em todas as fases da doença, especialmente na fase aguda, supervisão clínica rigorosa no que se refere ao uso de medicamentos, comorbidades e maior risco de complicações. Concordância: 9,61 (DP ± 0,737); nível de evidência (3,4).

Considerando-se idosos indivíduos a partir de 60 anos, poucos estudos contemplaram essa subpopulação em especial. Porém, se levarmos em conta um ponto de corte em 40 anos, observamos que esses indivíduos apresentaram maior chance de cronificação da doença, como observado na coorte de La Virginia, Colômbia, onde chegou a 52%,³⁸ e na coorte das Ilhas Reunion, na qual 70% dos pacientes com mais de 45 anos apresentavam artralgia persistentes após 15 meses da infecção aguda, com OR 4,2 (IC 1,9- 9,3).³⁹

Em um estudo feito com 509 pacientes na Índia, os idosos considerados acima de 65 anos tiveram uma fase aguda da doença de maior intensidade, permaneceram acamados em média de quatro a seis dias; 42% apresentaram recuperação plena após quatro semanas e não houve casos de óbito.¹⁹ Nas demais coortes estudadas não ficou claro o acometimento no idoso; algumas delas citaram a necessidade de maior número de consultas que os demais.

Os fatores que devem ser considerados na abordagem e no tratamento do idoso são a polifarmácia e a presença de comorbidades (HAS e DM), frequentes nessa faixa etária. O uso concomitante de várias medicações pode levar a complicações devido à interação medicamentosa com analgésicos e

corticosteroides, usados para o tratamento da dor e artrite. Muitos idosos estão em uso de aspirina profilática que se associa à síndrome de Reye, contudo não há relato em pacientes com febre chikungunya. A descompensação do DM está associada ao estado de desidratação, o que pode complicar os casos de infecção aguda.⁶

No Brasil, até a semana epidemiológica 27 de 2016, foram confirmados 38 óbitos por febre chikungunya, nas seguintes unidades da federação: Pernambuco (n=25), Rio Grande do Norte (n=5), Paraíba (n=2), Rio de Janeiro (n=2), Ceará (n=2), Maranhão (n=1) e Alagoas (n=1) e a mediana de idade dos óbitos foi de 71 anos.¹¹¹ No Estado de Pernambuco, local com maior número de óbitos no Brasil, dados mais recentes (SE 36) demonstram que de 53.061 casos notificados, 7.970 ocorreram na população acima de 60 anos, com 53 óbitos confirmados por febre chikungunya.¹¹²

Apesar de não ser o grupo com maior prevalência, a maioria das mortes ocorreu nessa faixa etária, demonstra que essa população necessita de atenção na fase aguda, em particular nos idosos que residem sozinhos e podem ficar sem auxílio para alimentação e cuidados pessoais, tendo em vista que muitos ficam restritos ao leito por períodos de até sete dias, o que aumenta o risco de infecção urinária e pneumonias.¹¹³

B.4. Crianças com idade abaixo de dois anos devem receber atenção especial pelo maior risco de manifestações graves e atípicas, particularmente ao acometimento do SNC. Concordância: 9,30 (DP ± 1,179); nível de evidência (3,4).

Até o momento, existem poucos estudos observacionais que descreveram manifestações clínicas e laboratoriais de infecção pelo CHIKV em crianças. Na maioria, descrevem formas mais graves em recém-nascidos e destacam o fato de que as crianças podem ter apresentação clínica diferente do adulto. A taxa de infecção assintomática em crianças parece ser maior, variar de acordo com vários relatórios de surtos (intervalo de 35-40%).^{46,114-120} Um estudo recente avaliou a soroprevalência em crianças no primeiro surto de CHIKV da Nicarágua e encontrou níveis de anticorpos em 6,1% na população de 2-14 anos e em 13,1% nos maiores de 15 anos.¹²¹

Na fase aguda da infecção, as principais diferenças estão relacionadas às manifestações cutâneas, hemorrágicas e neurológicas.¹¹⁷ O exantema maculopapular, descrito em 35 a 50% dos adultos, apresenta menor frequência na criança, especialmente em menores de dois anos, é mais comum a hiperpigmentação. Além disso, lactentes com menos de seis meses podem apresentar extensas lesões cutâneas bolhosas, com comprometimento de até 35% da superfície corporal.¹²² Manifestações hemorrágicas, inclusive epistaxe, sangramento gengival e púrpura, também são observadas em aproximadamente 10% dos casos pediátricos, enquanto são raras em adultos.¹¹⁷

A maior preocupação nessa faixa etária está relacionada ao acometimento do sistema nervoso central (SNC). Durante o surto de febre chikungunya nas Ilhas Reunion, 25% das crianças desenvolveram sintomas neurológicos. Entre elas, uma proporção elevada (40-50%) apresentou manifestações graves, inclusive estado de mal epilético, convulsões complexas e encefalite,^{123,124} podem os sintomas neurológicos persistir por vários meses e até anos.¹²³

B.5. Recém-nascidos de mães com quadro clínico sugestivo de febre chikungunya próximo ao parto devem ficar sob observação rigorosa nos primeiros cinco dias de vida. Deve ser feito uso racional de medicações para os que desenvolvem a doença e manejo dos casos complicados em unidade de terapia intensiva. Concordância: 9,54 (DP ± 0,838); nível de evidência (3,4).

A infecção perinatal foi descrita pela primeira vez durante o surto nas Ilhas Reunion em 2005.¹²⁵ Embora a transmissão intrauterina do CHIKV pareça ser excepcionalmente rara no início da gravidez, aumenta para quase 50% quando as mães apresentam viremia na semana imediatamente anterior ao parto.¹²⁶

Um estudo multicêntrico latino-americano recente avaliou 169 recém-nascidos com febre chikungunya sintomáticos em quatro grandes maternidades, em três países, nascidos de mães com infecção comprovada pelo CHIKV através de PCR. Nessas crianças, os sintomas iniciaram por volta do quarto dia de vida, as manifestações mais frequentes foram febre, irritabilidade, hiperalgesia, edema difuso de membros, meningoencefalite, erupção cutânea com dermatite bolhosas e petéquias. Na avaliação laboratorial foram observadas trombocitopenia e linfopenia na maioria dos casos. As complicações incluíram hemorragias intracerebrais, estado de mal epilético e falência múltipla de órgãos.¹⁰³

A taxa de mortalidade é alta, o que impediu que estudos avaliassem os resultados e danos em longo prazo. Dos sobreviventes dessa casuística, metade das crianças apresentou diminuição do desenvolvimento cognitivo aos dois anos.^{99,105,126} Esses dados mostram claramente que a infecção pelo CHIKV em crianças nem sempre é benigna, pode resultar em sequelas permanentes e óbitos.

B.6. Na fase aguda da febre chikungunya em crianças, o tratamento consiste em hidratação, analgésicos e antitérmicos, deve-se evitar uso de salicilatos. Na fase crônica, sugere-se seguir as recomendações dos adultos, levar em consideração as particularidades inerentes à faixa etária. Concordância: 9,48 (DP ± 0,785); nível de evidência (3,4).

Não foram encontradas recomendações específicas para tratamento e manejo da infecção pelo CHIKV na criança. Na maioria das séries de casos publicadas após epidemias que ocorreram na Ásia e na América, as recomendações são semelhantes às preconizadas para adultos: fase aguda baseada em hiper-hidratação, analgésico e antipirético, evitar salicilatos e AINEs pelo risco de precipitar sangramentos. No caso de persistência de sintomas articulares, não difere do que é feito no tratamento para população de adultos que evoluem para fase crônica, baseado em AINEs, corticosteroides e metotrexate, porém os benefícios nessa faixa etária ainda são totalmente desconhecidos.

As recomendações mais específicas são direcionadas para recém-nascidos, nos quais a morbimortalidade tem sido expressiva. Recomenda-se uso racional de drogas e monitoração adequada, o que parece estar relacionado diretamente com melhor evolução. O uso de drogas como salicilatos, AINEs, corticosteroides e antibióticos de forma abusiva pode contribuir para o agravamento da doença, com sangramentos, trombocitopenia, sintomas gastrointestinais, e levar a

complicações na evolução, como distúrbios hidroeletrólíticos, desidratação, falência renal, o que pode indiretamente precipitar a mortalidade.^{99-101,103}

B.7. Recomendamos atenção em pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide, espondiloartrites ou lúpus eritematoso sistêmico, visto que pode ocorrer reativação ou exacerbação da doença de base. Concordância: 9,42 (DP ± 1,840); nível de evidência (3,4).

A infecção por CHIKV em pacientes com doenças reumatológicas prévias não está bem caracterizada na literatura. Nas séries de casos e coortes publicadas, a frequência de comprometimento musculoesquelético prévio em pacientes acometidos pela febre chikungunya tem variado entre 6,9 e 86%,^{20,23,26,41,127} as maiores prevalências são observadas em estudos feitos em serviços especializados.

Antecedente de doença reumatológica foi associada à persistência de sintomas articulares em pacientes após infecção por febre chikungunya^{40,41,127} e maior incapacidade.¹²⁸ Em pacientes com doenças crônicas como OA, tendinopatias, lombalgia e síndrome do túnel do carpo, é descrita uma exacerbação das queixas algícas nos locais previamente acometidos.^{23,29,74,127} Sissoko et al.³⁹ acompanharam 147 pacientes por 15 meses. Em 28% havia diagnóstico prévio de ao, que foi um dos preditores de persistência dos sintomas, com um OR de 2,9 (IC 95% 1,1-7,4; p = 0,029).

O quadro clínico agudo em pacientes com dores musculoesqueléticas prévias tende a ser semelhante ao de pacientes com febre chikungunya previamente saudáveis, sem incremento de manifestações agudas atípicas ou graves, mesmo naqueles em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos.¹²⁹⁻¹³² Interessante observar que os pacientes são capazes de diferenciar as queixas relacionadas à infecção pelo CHIKV daquelas que são decorrentes de sua doença de base, pois tipicamente a doença decorrente da infecção viral ocorre com maior intensidade ou em locais diferentes dos previamente acometidos.¹³³

Javelle et al.²⁹ avaliaram 18 pacientes com doença reumatológica prévia entre 159 pacientes acompanhados por seis anos. Em seis pacientes com AR, oito com EpAs, dois com LES e dois com hepatite crônica, as manifestações articulares pioraram imediatamente após a infecção por CHIKV, exigiram modificação da terapia ou início de novo tratamento em metade deles.

Pacientes com espondiloartrites podem apresentar uma exacerbação caracterizada por maior comprometimento periférico (artrite e/ou entesite)^{20,29} ou, no caso da artrite psoriásica, exacerbação da doença cutânea e/ou articular.²⁰

Pacientes com AR e com doença previamente controlada podem apresentar exacerbação dos sintomas articulares na fase aguda, até com o comprometimento típico da AR de articulações de mãos e pés.^{19,129} Entretanto, avaliação de pacientes com doença reumática prévia na Martinica não identificou casos de exacerbação de AR pós-chik, questionou-se um possível efeito protetor da terapia prévia com drogas modificadoras do curso da doença (DMGD) e/ou imunobiológicos.⁷²

Na avaliação retrospectiva de 167 pacientes com LES na Martinica observou-se que entre os 56 com sorologia positiva para CHIKV havia 82,6% com sintomas clínicos

compatíveis com febre chikungunya e apenas 10,7% com exacerbação do LES. Foram registradas manifestações graves da febre chikungunya em quatro pacientes com encefalopatia, três com lesões cutâneas bolhosas, um com acometimento renal e um com falência de múltiplos órgãos que levou a óbito.¹³⁰ Há risco de complicações graves – relato de síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) catastrófica em paciente com diagnóstico prévio de LES.^{134,135} No entanto, não existem informações suficientes para definir se o risco de manifestações atípicas/complicações graves é maior nessa população específica.

Financiamento

A Sociedade Brasileira de Reumatologia forneceu todo o apoio financeiro e logístico para este trabalho.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49:33-57.
2. Carvalho RG, Lourenco-de-Oliveira R, Braga IA. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:787-96.
3. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009;49:942-8.
4. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1231-9.
5. Leparc-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383:514.
6. PAHO-WHO. Chikungunya autochthonous transmission in the Americas. PAHO-WHO; 2016. p. 2016.
7. Faria NR, Lourenco J, Cerqueira EM, Lima MM, Pybus O, Alcantara LCJ. Epidemiology of chikungunya virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. *PLoS Curr.* 2016;8.
8. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 32. In: Saúde Md, ed. Brasília 2016.
9. Agarwal A, Joshi G, Nagar DP, Sharma AK, Sukumaran D, Pant SC, et al. Mosquito saliva induced cutaneous events augment chikungunya virus replication and disease progression. *Infect Genet Evol.* 2016;40:126-35.
10. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015;64:144-52.
11. Lum FM, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Res.* 2015;120:165-74.
12. Assuncao-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:973516.

13. Chirathaworn C, Rianthavorn P, Wuttirattanakowit N, Poovorawan Y. Serum IL-18 and IL-18BP levels in patients with chikungunya virus infection. *Viral Immunol.* 2010;23:113-7.
14. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol.* 2010;184:5914-27.
15. Goupil BA, McNulty MA, Martin MJ, McCracken MK, Christofferson RC, Mores CN. Novel lesions of bones and joints associated with chikungunya virus infection in two mouse models of disease: new insights into disease pathogenesis. *PLoS One.* 2016;11:e0155243.
16. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90:882-91.
17. Febre de chikungunya - manejo clínico. 2015. http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25398:2015-03-16-17-58-53&catid=3 [Acesso 17/09/2016].
18. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:2-3.
19. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* 2012;140:842-50.
20. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2921-2.
21. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1446.
22. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz J Infect Dis.* 2016;20:91-8.
23. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:392-9.
24. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations) November 2014. *Med Mal Infect.* 2015;45:243-63.
25. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:273-8.
26. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis.* 2008;47:469-75.
27. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. *Indian J Med Res.* 2014;140:142-5.
28. Gerardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollet O, et al. Predictors of chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the Telechik cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R9.
29. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gauzere BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003603.
30. Win MK, Chow A, Dimatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol.* 2010;49:111-4.
31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int.* 2015;35:2091-4.
32. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzon SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1849-58.
33. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2137.
34. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J.* 2013;89:440-7.
35. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1315-22.
36. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island south-west indian ocean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2004.
37. van Genderen FT, Krishnadath I, Sno R, Grunberg MG, Zijlmans W, Adhin MR. First chikungunya outbreak in Suriname: clinical and epidemiological features. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004625.
38. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramirez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda. *F1000 Res.* 2016;5:360.
39. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e389.
40. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:249.
41. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al., Study Group Infezioni da Chikungunya in Emilia-Romagna'. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. *J Infect.* 2012;65:165-72.
42. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur M-C, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 2009;9:200.
43. Marques CDL, Cavalcanti N, Luna M, Toche P, Andrade C, Dantas A, et al. Chikungunya fever outbreak in Brazil: preliminary assessment in a cohort of patients with rheumatological manifestations. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 suppl 10, <http://acrabstracts.org/abstract/chikungunya-fever-outbreak-in-brazil-preliminary-assessment-in-a-cohort-of-patients-with-rheumatological-manifestations/>. [Acesso 06/02/2017].

44. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandze A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health*. 2010;15:600-7.
45. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; 90:410-4.
46. Economopoulou A, Dominguez M, Helyncck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137:534-41.
47. Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis*. 2016;48:78-80.
48. Oehler E, Fournier E, Leparac-Goffart I, Larre P, Cubizolle S, Sookhareea C, et al. Increase in cases of Guillain-Barre syndrome during a chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill*. 2015;20:30079.
49. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One*. 2009;4:e7603.
50. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e374.
51. Macpherson C, Noel T, Fields P, Jungkind D, Yearwood K, Simmons M, et al. Clinical and serological insights from the Asian lineage chikungunya outbreak in Grenada, 2014: an observational study. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95:890-3.
52. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, Trivandrum Copcord Study Group. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naive group of individuals 15 months following a chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1306-12.
53. Horcada ML, Diaz-Calderon C, Garrido L. Chikungunya fever rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin*. 2015;11:161-4.
54. Rulli NE, Melton J, Wilmes A, Ewart G, Mahalingam S. The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1102:96-108.
55. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol*. 2008;47:154-9.
56. Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol*. 2011;38:1033-4.
57. Higgins JPTG, Cochrane Collaborations. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011.
58. Howick J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, et al., OCEBM Levels of Evidence Working Group. *The Oxford Levels of Evidence 2*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011.
59. Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, Kumar DP. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of chikungunya fever: lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian J Dermatol*. 2010;55:54-63.
60. Toivanen A. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:486-90.
61. Lee VJ, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1786.
62. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1077-80.
63. Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Magalhaes RJS, Clements ACA, Hu W, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. *BMC Infect Dis*. 2016;16:84.
64. Pessoa R, Patriota JV, Lourdes de Souza M, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of zika chikungunya, and dengue virus type 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3201.
65. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses – An overview. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:420-9.
66. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015;13:102.
67. Serra OP, Cardoso BF, Ribeiro AL, Santos FA, Silhessarenko RD. Mayaro virus and dengue virus 1 and 4 natural infection in culicids from Cuiaba, state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:20-9.
68. Mota MT, Vedovello D, Estofolete C, Malossi CD, Araujo JP Jr, Nogueira ML. Complete genome sequence of Mayaro virus imported from the Amazon basin to Sao Paulo State, Brazil. *Genome Announc*. 2015;3:e01341-1415.
69. Arroyo-Avila M, Vila LM. Rheumatic manifestations in patients with chikungunya infection. *P R Health Sci J*. 2015;34:71-7.
70. Kajeguka DC, Kaaya RD, Mwakalinga S, Ndossi R, Ndaro A, Chilongola JO, et al. Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in north-eastern Tanzania: a cross sectional study among participants presenting with malaria-like symptoms. *BMC Infect Dis*. 2016;16:183.
71. Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. Epidemiological surveillance of leptospirosis on Reunion Island in 2004-2008: possible impact of chikungunya infection on the case fatality rate of leptospirosis. *Bull Soc Pathol Exot*. 2011;104:148-52.
72. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, et al. Management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: the Martinican experience. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2817-24.
73. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas – What a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*. 2014;371:887-9.
74. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e1-4.
75. Cabral-Castro MJ, Cavalcanti MG, Peralta RH, Peralta JM. Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. *J Clin Virol*. 2016;82:108-11.
76. Brasil. Preparação e resposta à introdução do vírus chikungunya no Brasil. In: *Saúde. MdSSdVe*, ed. Brasília. 2014.
77. Wang SM, Ali UH, Sekaran SD, Thayan R. Detection and quantification of chikungunya virus by real-time RT-PCR assay. *Methods Mol Biol*. 2016;1426:105-17.
78. Pabbaraju K, Wong S, Gill K, Fonseca K, Tipples GA, Tellier R. Simultaneous detection of zika, chikungunya, and dengue viruses by a multiplex real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol*. 2016;83:66-71.
79. Simmons M, Myers T, Guevara C, Jungkind D, Williams M, Hoang HS. Development and validation of a quantitative, one-step, multiplex real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of dengue and chikungunya viruses. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1766-73.

80. Liu J, Ochieng C, Wiersma S, Ströher U, Towner JS, Whitmer S, et al. Development of a taqman array card for acute-febrile-illness outbreak investigation and surveillance of emerging pathogens including ebola virus. *J Clin Microbiol.* 2016;54:49–58.
81. Blacksell SD, Tanganuchitcharnchai A, Jarman RG, Gibbons RV, Paris DH, Bailey MS, et al. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the diagnosis of acute chikungunya infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:1773–5.
82. Rianthavorn P, Wuttirattanakowit N, Prianantathavorn K, Limpaphayom N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Evaluation of a rapid assay for detection of IgM antibodies to chikungunya Southeast Asian. *J Trop Med Public Health.* 2010;41:92–6.
83. Prince HE, Seaton BL, Matud JL, Batterman HJ. Chikungunya virus RNA and antibody testing at a National Reference Laboratory since the emergence of chikungunya virus in the Americas. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:291–7.
84. Dash M, Mohanty I, Padhi S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: do we really need it? *Indian J Med Sci.* 2011;65:83–91.
85. Kuno G. Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. *Rev Med Virol.* 2001;11:165–90.
86. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic options and challenges for dengue and chikungunya viruses. *Biomed Res Int.* 2015;2015:834371.
87. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:416–22.
88. Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparc-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:2129–32.
89. Henderson JR, Taylor RM. Arthropod-borne virus plaques in agar overlaid tube cultures. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;101:257–9.
90. Azami NA, Moi ML, Takasaki T. Neutralization assay for chikungunya virus infection: plaque reduction neutralization test. *Methods Mol Biol.* 2016;1426:273–82.
91. Yoon IK, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003764.
92. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine.* 2009;76:654–7.
93. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:83–6.
94. Mogami R, de Almeida Vieira A, Junqueira Filho EA, Lopes AJ. Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro Brazil: ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. *J Clin Ultrasound.* 2016;45:43–4.
95. Brunier-Agot L, DeBandt M, Jean-Baptiste G, Duvauferrier R, Lebris C, Cabié A. Ankle peri-arthritis, a new sign for chikungunya: ultrasound study of joint lesions at the acute phase of chikungunya [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 suppl 10, <http://acrabstracts.org/abstract/ankle-periarthritis-a-new-sign-for-chikungunya-ultrasound-study-of-joint-lesions-at-the-acute-phase-of-chikungunya/>. [Acesso 06/02/2017].
96. Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, Suddeaugrai O, Geater A. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence, and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009–2010. *Epidemiol Infect.* 2016;144:381–8.
97. Dotters-Katz SK, Grace MR, Strauss RA, Chescheir N, Kuller JA. Chikungunya fever: obstetric considerations on an emerging virus. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70:453–7.
98. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gaüzère B-A, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:418–25.
99. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med.* 2008;5:e60.
100. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. Early maternal-fetal transmission of the chikungunya virus. *Presse Med.* 2006;35:1656–8.
101. Boumahni B, Bintner M. Five-year outcome of mother-to-child transmission of chikungunya virus. *Med Trop (Mars).* 2012;94–6, 72 Spec No.
102. Senanayake MP, Senanayake SM, Vidanage KK, Gunasena S, Lamabadusuriya SP. Vertical transmission in chikungunya infection. *Ceylon Med J.* 2009;54:47–50.
103. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Duenas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;51:85–8.
104. Alvarado-Socarras JL, Ocampo-Gonzalez M, Vargas-Soler JA, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C. Congenital and neonatal chikungunya in Colombia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:e17–20.
105. Villamil-Gomez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: a case series. *J Trop Pediatr.* 2015;61:386–92.
106. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The Euler points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795–810.
107. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:835–48.
108. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:319–26.
109. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J.* 1984;66:217–8.
110. Hultzsich S, Schaefer C. Analgesic drugs during pregnancy. *Schmerz.* 2016;30:583–93.
111. Boletim epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus zika até a Semana Epidemiológica 27, 2016. *Ministério da Saúde;* 2016.
112. Informe epidemiológico - Arboviroses. Recife-PE: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco; 2016.
113. Wawruch M, Krcmery S, Bozekova L, Wsolova L, Lassan S, Slobodova Z, et al. Factors influencing prognosis of pneumonia in elderly patients. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16:467–71.
114. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005–2006. *Crit Care Med.* 2008;36:2536–41.

115. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr.* 2009;76:185-9.
116. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:727-31.
117. Ritz N, Hufnagel M, Gerardin P. Chikungunya in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:789-91.
118. Valampampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan KM. Clinical profile of chikungunya in infants. *Indian J Pediatr.* 2009;76:151-5.
119. Ernoult S, Walters H, Alessandri JL, Llanas B, Jaffar MC, Robin S, et al. Chikungunya in paediatrics: epidemic of 2005-2006 in Saint-Denis Reunion Island. *Arch Pediatr.* 2008;15:253-62.
120. Pinzon-Redondo H, Paternina-Cacedo A, Barrios-Redondo K, Zarate-Vergara A, Tirado-Pérez I, Fortich R, et al. Risk factors for severity of chikungunya in children: a prospective assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:702-4.
121. Kuan G, Ramirez S, Gresh L, Ojeda S, Melendez M, Sanchez N, et al. Seroprevalence of anti-chikungunya virus antibodies in children and adults in Managua, Nicaragua, after the first chikungunya epidemic, 2014-2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004773.
122. Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L, Jaffar-Bandjee MC, Rivière JP, et al. Severe bullous skin lesions associated with chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr.* 2010;169:67-72.
123. Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Osborne JC, Begum A, Plank JLM, Shankar MV, et al. Chikungunya virus and central nervous system infections in children India. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:329-31.
124. Robin S, Ramful D, Le Seach F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol.* 2008;23:1028-35.
125. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:811-5.
126. Gerardin P, Samperiz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child chikungunya virus infection: the Chimere cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2996.
127. Zeana C, Kelly P, Heredia W, Cifuentes A, Franchin G, Purswani M, et al. Post-chikungunya rheumatic disorders in travelers after return from the Caribbean. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14:21-5.
128. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with persistent pain following an epidemic of chikungunya in rural South India. *J Rheumatol.* 2016;43:440-4.
129. Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, Adames S, Medrano J, Paulino I, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1285-7.
130. Bigeard B, Polomat K, Javelle E, Arfi S, Brunier-Agot L, Moinet F, et al. Systemic lupus erythematosus and chikungunya fever: interactions during the 2014 outbreak in Martinique [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 suppl 10. Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/systemic-lupus-erythematosus-and-chikungunya-fever-interactions-during-the-2014-outbreak-in-martinique/> [Acesso 06/02/2017].
131. Caballero-Urbe CVAA, Buelvas M, Romero A, Ortega S, Vilorio S, Viasus D. Acute and chronic clinical features of chikungunya virus infection in patients with rheumatic disorders (abstract). *J Clin Rheumatol.* 2016:22.
132. Ranzolin A, Duarte A, Marques C, Rocha L Jr, Araujo de Souza Studart S, Macieira JC, et al. Chikungunya fever in patients on biological and on conventional dmards therapy - Results from the Brazilian Register Biobadabril [abstract]. 2016;68 suppl 10. Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/chikungunya-fever-in-patients-on-biological-and-on-conventional-dmards-therapy-results-from-the-brazilian-register-biobadabril/>. [Acesso 06/02/2017].
133. Brunier L, Polomat K, Deligny C, Dehlinger V, Numéric P, Jean Baptiste G, et al. Chikungunya virus infection in patients on biotherapies. *Joint Bone Spine.* 2016;83:245-6.
134. Betancur JF, Navarro EP, Bravo Bonilla JH, Cortés AD, Vélez JD, Echeverry A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant chikungunya infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1044.
135. Betancur JF, Navarro EP, Echeverry A, Moncada PA, Canas CA, Tobon GJ. Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant chikungunya infection: a case report of two patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1989-92.
136. Lambourne J, Krutikov M, Manson J. The current chikungunya epidemic - Useful information for rheumatologists [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:187.
137. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1214-20.
138. Zhukov OS, Abolhosn RW, Rivera JG, Nixon ML, Lagier RJ, Prince HE, et al. Chaperonin protein 14-3-3eta cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in the differential diagnosis of chikungunya arthritis versus rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 suppl 10. Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/chaperonin-protein-14-3-3eta-cyclic-citrullinated-peptide-antibody-and-rheumatoid-factor-in-the-differential-diagnosis-of-chikungunya-arthritis-versus-rheumatoid-arthritis/>. [Acesso 06/02/2017].