



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

KARLA STRONG RODRIGUES

AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA CHIKUNGUNYA

Rio de Janeiro

2019

AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA CHIKUNGUNYA

KARLA STRONG RODRIGUES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisas Clínicas, sob a orientação do Dr. Marcelo Rosandiski Lyra e da Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Rio de Janeiro

2019

KARLA STRONG RODRIGUES

AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA CHIKUNGUNYA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisas Clínicas.

Orientadores: Dr. Marcelo Rosandiski Lyra
Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Guilherme Amaral Calvet (Presidente)

Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Dr. Antonio Macedo D' Acri

Dr.^a Priscila Marques de Macedo (Suplente)

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

A Deus, que ilumina o meu caminho.

À minha filha Livia e ao marido Marcelo, razões da minha vida.

Aos meus pais Marilza e Ricardo, por todo amor e ensinamento.

Ao meu querido amigo e orientador, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, não somente pela genial orientação, mas também pela ajuda na avaliação dos pacientes.

À minha querida orientadora, Prof.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, pelas orientações que foram além das questões estatísticas.

Aos colegas médicos dos serviços de dermatologia e infectologia do INI/FIOCRUZ, pela participação direta nesse projeto, especialmente ao Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas, à Dra. Priscila Marques de Macedo e ao Dr. Guilherme Amaral Calvet, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

À Dr.^a Patrícia Brasil, que gentilmente me permitiu acompanhar o ambulatório de Doenças Febris Agudas do INI/FIOCRUZ.

Permaneçei em mim, e eu permanecerei em vós. Nenhum ramo pode produzir fruto por si mesmo, se não estiver ligado à videira. Vós igualmente não podeis dar fruto por vós mesmos, se não permanecerdes unidos a mim.
(BIBLIA, Novo Testamento, João 15:4,5,7).

RESUMO

INTRODUÇÃO: As arboviroses são doenças de grande impacto no sistema público de saúde brasileiro. A semelhança de manifestações clínicas observadas na dengue, na zika e na chikungunya torna difícil o diagnóstico diferencial e o manejo clínico dessas doenças, especialmente durante epidemias simultâneas. O reconhecimento dos aspectos dermatológicos a elas relacionados pode servir de ferramenta auxiliar na identificação das arboviroses. **OBJETIVOS:** Descrever as manifestações cutaneomucosas de pacientes com chikungunya, identificar padrões dermatológicos sugestivos da doença e avaliar a acurácia diagnóstica do dermatologista na chikungunya baseada em critérios clínicos, epidemiológicos e dermatológicos. **MÉTODOS:** Estudo do tipo série de casos, prospectivo, em pacientes com diagnóstico confirmado de chikungunya, atendidos por médicos dermatologistas, no ambulatório de Doenças Febris Agudas do INI/FIOCRUZ durante o período de abril de 2016 a junho de 2018. **RESULTADOS:** Infecções isoladas pelo vírus chikungunya foram confirmadas em 44 pacientes, coinfeções dengue-chikungunya, em cinco pacientes, coinfeções zika-chikungunya, em dois pacientes e um indivíduo apresentou infecções sucessivas por zika e chikungunya. Nos pacientes com infecção isolada por chikungunya, os exantemas macular (55,8% IC95% 39,9-70,9%) e máculo-papular (37,2% IC95% 23-53,3%) foram as manifestações cutâneas mais frequentes, com predomínio do padrão máculo-papular morbiliforme (27,9% IC95% 15,3-43,7%) em relação ao escarlatiniforme (9,3% IC95% 2,6-22,1%). Achados menos frequentes incluíram flushing facial, exantema fotossensível, eritema nasal com descamação semelhante à dermatite seborreica, lesões sobre estrias antigas configurando fenômeno isotópico de Wolf, pápulas, púrpuras planas e petéquias, urticária e erupção vesicular simulando varicela/ erupção variceliforme de Kaposi. Sítios especiais como as palmas, as plantas e os pavilhões auriculares foram acometidos em 33,3% (IC95% 19,6-49,5%), 11,9% (IC95% 4-25,6%), 9,5% (IC95% 2,7-22,6%) dos casos de chikungunya, respectivamente. Outros sinais e sintomas observados foram prurido, conjuntivite, edema articular e edema de face em respectivamente 73,8% (IC95% 58-86,1%), 46,5% (IC95% 31,2-62,3%), 70,5% (IC95% 54,8-83,2%) e 18,2% (IC95% 8,2-32,7%) dos pacientes. O acometimento mucoso oral ocorreu em 50% (IC95% 34,6-65,4%) dos casos de chikungunya, manifestando-se por enantema (36,4% IC95% 22,4-52,2%) e/ou lesões aftoides (31,8% IC95% 18,6-47,6%), predominantemente assintomáticas ou com sintomas mínimos. A sensibilidade, a especificidade e a acurácia diagnóstica do dermatologista baseada em critérios clínicos, epidemiológicos e dermatológicos foi de 77,3% (IC95% 62,2-88,5%), 42,9% (IC95% 21,8-66%) e 66,2% (IC95% 53,4-77,4%), respectivamente. **CONCLUSÕES:** Os achados sugerem haver um amplo espectro de manifestações dermatológicas relacionadas à chikungunya. É possível que o reconhecimento de lesões cutaneomucosas que sejam mais prevalentes ou específicas dessa doença auxilie no diagnóstico clínico diferencial das arboviroses e das doenças febris agudas exantemáticas, de uma forma geral.

Palavras-Chave: 1. Vírus Chikungunya 2. Febre de Chikungunya 3. Manifestações Cutâneas 4. Infecções por Arbovírus.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Arboviral diseases have a great impact on Brazilian public health systems. The similarities between dengue, Zika and Chikungunya clinical manifestations make their differential diagnosis and clinical management difficult, especially during simultaneous epidemics. Recognition of the dermatological aspects of arboviral diseases may be an auxiliary tool for their identification. **OBJECTIVES:** To describe mucocutaneous manifestations of Chikungunya patients, to identify dermatological patterns which are suggestive of the disease and to evaluate the diagnostic accuracy of dermatologists in Chikungunya based on clinical, epidemiological and dermatological criteria. **METHODS:** Prospective, case-series study of confirmed Chikungunya patients who were consulted by dermatologists in the Acute Febrile Illness outpatient clinic of INI / FIOCRUZ from April 2016 to June 2018. **RESULTS:** Isolated Chikungunya infections were confirmed in 44 patients, dengue-Chikungunya co-infections in five patients, Zika-Chikungunya co-infections in two patients and one person presented with successive Zika and Chikungunya infections. Regarding patients with isolated Chikungunya infections, macular (55.8% CI95% 39.9-70.9%) and maculopapular exanthems (37.2% CI95% 23-53.3%) were the most frequent cutaneous manifestations and maculopapular morbiliform pattern was more common (27.9% CI95% 15.3-43.7%) than scarlatiniform pattern (9.3% CI95% 2.6-22.1%). Less frequent findings included facial flushing, photosensitive rash, scaling nasal erythema similar to seborrheic dermatitis, lesions over pre-existing striae like Wolf's isotopic phenomenon, papules, flat-topped purpura and petechiae, urticaria and vesicle eruption mimicking varicella / Kaposi varicelliform eruption. Special sites such as palms, plants and ears were involved in 33.3% (CI95% 19.6-49.5%), 11.9% (CI95% 4-25.6%) and 9.5% (CI95% 2.7-22.6%) of Chikungunya cases, respectively. Other signs and symptoms included pruritus, conjunctivitis, joint edema and facial edema in 73.8% (CI95% 58-86.1%), 46.5% (CI95% 31.2-62.3%), 70.5% (CI95% 54.8-83.2%) and 18.2% (CI95% 8.2-32.7%) of patients. The oral mucosa was involved in 50% (CI95% 34.6-65.4%) of Chikungunya cases, and presented as enantema (36.4% CI95% 22.4-52.2%) and / or aphthous lesions (31.8% CI95% 18.6-47.6%), predominantly asymptomatic or with minimal symptoms. The sensitivity, specificity and accuracy of dermatologists based on clinical, epidemiological and dermatological criteria were 77.3% (CI95% 62.2-88.5%), 42.9% (CI95% 21.8-66%) and 66.2% (CI95% 53.4-77.4%), respectively. **CONCLUSIONS:** These findings suggest there is a wide spectrum of dermatological manifestations related to Chikungunya. It is possible that the recognition of the more prevalent or specific cutaneomucous lesions of this disease may help the differential clinical diagnosis of arboviral diseases and acute exanthematous febrile diseases, in general.

Keywords: 1. Chikungunya Virus 2. Chikungunya Fever 3. Cutaneous Manifestations 4. Arbovirus Infections.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes com chikungunya dentre os casos suspeitos de arbovirose atendidos no ambulatório de DFA do INI/FIOCRUZ entre abril de 2016 e junho de 2018.....40
- Figura 2: Eritema difuso configurando exantema macular em paciente com chikungunya. Notar que o eritema desaparece à digitopressão na região peitoral direita.....42
- Figura 3: Exantema macular acometendo o dorso de paciente com chikungunya.....42
- Figuras 4 a e b: Exantema macular com padrão de fotossensibilidade em paciente com chikungunya. Notar a ausência de eritema nas áreas cobertas pela vestimenta.....43
- Figura 5: Lesões máculo-papulares eritematosas confluentes, com áreas de pele sã de permeio, configurando exantema máculo-papular morbiliforme na coxa de paciente com chikungunya.44
- Figura 6: Exantema máculo-papular morbiliforme no antebraço e palma da mão de paciente com chikungunya.44
- Figura 7: Eritema macular difuso com pápulas eritematosas de distribuição folicular, com aspecto de “lixa” ao tato, configurando exantema máculo-papular escarlatiniforme em paciente gestante com chikungunya.45
- Figura 8: Eritema nasal com descamação, semelhante a dermatite seborreica, em paciente com chikungunya.45
- Figura 9: Lesões máculo-papulares eritematosas sobre estrias antigas, configurando o fenômeno isotópico de Wolf em paciente com chikungunya.....46

Figuras 10 a: Pápulas eritematosas, agrupadas, dispostas na região cervical, em paciente com chikungunya.	47
Figuras 10 b: Pápulas eritematosas, agrupadas, dispostas no antebraço e no dorso da mão na mesma paciente da foto a. A topografia e a apresentação dermatológica lembrava eczema de contato.....	48
Figuras 11 a: Vesículas agrupadas sobre área eritemato-edematosa, disseminadas, com padrão semelhante a varicela e a erupção variceliforme de Kaposi, em paciente com chikungunya.....	48
Figuras 11 b: Maior detalhe da lesão. Vesículas agrupadas sobre base eritemato-edematosa semelhante ao buquê herpético.	49
Figura 12: Petéquias no tornozelo de paciente com chikungunya.....	50
Figura 13 a e b: Lesões máculo-papulares eritematosas acometendo as regiões palmares de pacientes com chikungunya.....	51
Figura 13 c: Eritema macular acometendo a região palmar de paciente com chikungunya.....	52
Figura 14: Lesões máculo-papulares eritematosas acometendo a região plantar de paciente com chikungunya.	52
Figura 15: Eritema acometendo o pavilhão auricular em paciente com chikungunya....	53
Figura 16: Enantema e ulcerações rasas, de fundo amarelado e bordos eritematosos configurando aspecto aftoide na orofaringe de paciente com chikungunya.....	55
Figura 17: Ulcerações rasas, de fundo amarelado e bordos eritematosos configurando aspecto aftoide na mucosa labial inferior de paciente com chikungunya.....	56

Figuras 18 a e b: Lesões profundas eritemato-edematosas, arciformes, difusas, compatíveis com urticária em paciente que apresentou infecção por zika e, posteriormente, por chikungunya.58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência da intensidade do eritema por tipo de exantema na chikungunya.....	46
Tabela 2: Frequência do acometimento cutâneo por região corporal afetada em pacientes com chikungunya.....	50
Tabela 3: Frequência dos exantemas na chikungunya por tipo de evolução.....	53
Tabela 4: Frequências da intensidade do edema por região corporal afetada na chikungunya.	54
Tabela 5: Avaliação diagnóstica baseada em critérios clínico-epidemiológicos e dermatológicos dos 80 pacientes inicialmente incluídos no estudo.....	59
Tabela 6: Avaliação diagnóstica baseada em critérios clínico-epidemiológicos e dermatológicos em relação à chikungunya, desconsiderando as coinfeções, os pacientes não testados para chikungunya e o paciente com infecções sucessivas pelos vírus zika e chikungunya.	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição das idades dos 52 pacientes analisados.....	41
Gráfico 2: Comparativo dos tempos de surgimento do exantema, do enantema e da conjuntivite nos pacientes com chikungunya.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ECSA	East-Central-South-African
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
RT-PCR	Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
qRT-PCR	Real Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DFA	Doenças Febris Agudas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ZIKV	Vírus Zika
CHIKV	Vírus Chikungunya
DENV	Vírus Dengue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1 ARBOVIROSES	16
1.2 CHIKUNGUNYA: CONCEITO, FORMAS DE TRANSMISSÃO E HISTÓRICO	17
1.3 VETORES	20
1.3.1 <i>Aedes aegypti</i>	20
1.3.2 <i>Aedes albopictus</i>	21
1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
1.5 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS	23
1.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	26
1.6.1 Manifestações dermatológicas na dengue.....	26
1.6.2 Manifestações dermatológicas na zika.....	27
1.6.3 Outros diagnósticos diferenciais.....	27
1.7 EXAMES LABORATORIAIS	28
1.8 TRATAMENTO	28
2 JUSTIFICATIVA	30
3 OBJETIVOS	32
3.1. OBJETIVO GERAL	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4 MÉTODOS	33
4.1 Desenho do Estudo	33
4.2 Casuística	33
4.2.1 Critérios de inclusão.....	33
4.2.2. Critérios de exclusão.....	33
4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas	34
4.3.1 Descrição dos procedimentos e técnicas utilizados.....	34
4.4 Questões éticas	39
4.5 Plano de Análise	39
5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
APENDICE	79

ANEXO..... 80
Anexo I 80
Anexo II 82

1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA

1.1 ARBOVIROSES

As arboviroses são infecções causadas por vírus de diferentes famílias, transmitidas ao homem por vetores artrópodes. Destacam-se no Brasil a dengue, a zika e a chikungunya, doenças de grande impacto na saúde pública e com interesse na área da dermatologia pelo amplo espectro de manifestações cutaneomucosas que podem apresentar.

A dengue é doença relativamente antiga no país, estando presente desde 1981, com inúmeras epidemias pelos seus quatro conhecidos sorotipos nas últimas décadas (BRAGA; VALLE, 2007; NOGUEIRA et al., 2001; TEMPORAO et al., 2011). Apesar do potencial de gravidade dessa doença, medidas eficazes e duradouras de combate aos mosquitos transmissores, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, ainda não foram alcançadas, o que permitiu a entrada no Brasil de arboviroses emergentes transmitidas pelos mesmos vetores: a zika e a chikungunya (BRASIL et al., 2016; NUNES et al., 2015).

Epidemias simultâneas pelas três doenças representam um verdadeiro desafio para o diagnóstico clínico na medida em que os sinais e sintomas podem se sobrepor, compondo, muitas vezes, um quadro inicial inespecífico caracterizado por febre, exantema, conjuntivite e artralgia (CARDOSO et al., 2015; DE SOUZA COSTA et al., 2019; SILVA et al., 2018). A ocorrência de reações cruzadas entre as arboviroses nos testes sorológicos, especialmente entre os flavivírus dengue e zika, representa uma limitação do diagnóstico laboratorial (KAM et al., 2015; LANCIOTTI et al., 2008). A distinção entre infecção aguda e exposição prévia também pode ser dificultada pela elevada prevalência de sorologias positivas para dengue no Brasil (LANCIOTTI et al., 2008). Técnicas de detecção do material genético desses vírus, por sua vez, são consideradas ferramentas úteis, porém são restritas às fases agudas das doenças e tem custo elevado.

A despeito das semelhanças clínicas e das dificuldades encontradas no diagnóstico laboratorial, essas doenças diferem significativamente em relação à morbidade. A dengue apresenta potencial para se desenvolver sob as formas hemorrágica e choque, enquanto a chikungunya pode cursar com artropatias crônicas,

por vezes incapacitantes, e a zika está relacionada a complicações neurológicas, em especial a síndrome congênita da zika em bebês de mulheres infectadas durante a gestação (BHATNAGAR et al., 2017; BRASIL et al., 2016; HUY et al., 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

1.2 CHIKUNGUNYA: CONCEITO, FORMAS DE TRANSMISSÃO E HISTÓRICO

A febre chikungunya, ou simplesmente chikungunya, é uma doença causada por vírus de mesmo nome e transmitida pela picada de fêmeas de mosquitos infectados do gênero *Aedes*. A transmissão humana é sustentada pelo ciclo urbano, que envolve os vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, em semelhança aos arbovírus dengue e zika. O ciclo silvestre, por outro lado, mantém o vírus em ambientes selvagens, principalmente na África, podendo o homem se infectar de forma acidental (CAGLIOTI et al., 2013; GUILHERME et al., 1996). Diversas espécies de mosquitos do gênero *Aedes* são implicadas na transmissão da doença à primatas não-humanos, roedores, pássaros e pequenos mamíferos, que são considerados os reservatórios da doença (CAGLIOTI et al., 2013; MCINTOSH, 1961). Outros vetores como os mosquitos *Culex annulirostris*, o *Mansonia uniformis* e o *Anopheles sp* também já foram reportados como transmissores eventuais da chikungunya (JUPP; MCINTOSH, 1990; LAM et al.; 2001). Formas de transmissão menos usuais incluem a transmissão vertical, quando a gestante apresenta infecção ativa no momento do parto (LENGLET et al.; 2006; ROBILLARD et al., 2006) e a transfusional, que é rara quando os protocolos de transfusão são observados (RICHARD; OULDAMAR, 2013; VELATI; ANGELINI; PUPELLA, 2017).

O vírus chikungunya apresenta genoma RNA de fita simples positiva, pertence ao gênero *Alphavirus* e à família *Togaviridae*. Faz parte do Complexo *Semliki Forest*, da mesma forma que os vírus Mayaro, Bebaru, Getah, Semliki Forest, Ross River, O'nyong-nyong e Una, os quais apresentam sítios antigênicos em comum, gerando resposta imunológica cruzada em testes sorológicos convencionais (ESPOSITO; FONSECA, 2017). Seu genoma possui aproximadamente 11.8 kilobases, as quais codificam duas poliproteínas que são clivadas em quatro proteínas não estruturais (nsP1-ns4) e cinco proteínas estruturais (C, E1, E2, E3 e 6K).

Baseado na diversidade genética do vírus chikungunya, sobretudo no polimorfismo da região E1, diferentes genótipos são classificados: o leste-centro-sul africano (ECSA), o africano ocidental e o asiático, sendo a linhagem do oceano Índico derivada do genótipo ECSA (CAGLIOTI et al., 2013; WEAVER, 2014).

A doença foi inicialmente descrita em 1952, durante uma epidemia que ocorreu em Makonde, no sul da Tanzânia (LUMSDEN, 1995). A denominação chikungunya é oriunda do dialeto local, cuja tradução corresponde ao termo “aqueles que se dobram”, em referência à postura antálgica, encurvada, dos pacientes que comumente apresentam artralgia severa (LUMSDEN, 1995). Epidemias em outras regiões da África, como no Congo (em 1999/2000) e no Quênia (em 2004) sucederam à descrição da doença e ao final do ano de 2004, o vírus se expandiu para as ilhas do oceano Índico, Índia, sudeste da Ásia e Europa (ZELLER; VAN BORTEL; SUDRE, 2016). Em 2006, epidemias de chikungunya ocorreram na Índia e em alguns países do sudeste asiático (ZELLER; VAN BORTEL; SUDRE, 2016). Em 2005/2006, nas ilhas Reunião, no oceano Índico, uma epidemia de grandes proporções acometeu cerca de um terço da população (BORGHERINI et al., 2007). De 2007 a 2012, casos autóctones dessa arbovirose foram identificados na Europa, na região de Ravenna, na Itália, na França, na Croácia e na Ilha da Madeira (TOMASELLO; SCHLAGENHAUF, 2013; WEISSMANN et al., 2008).

O primeiro caso de chikungunya nas Américas foi reportado na ilha de Saint Martin no final de 2013, de onde o vírus rapidamente se expandiu para outras ilhas do caribe e para as Américas do Norte, Central e do Sul (LEPARC-GOFFART, 2014). O primeiro caso autóctone no Brasil foi notificado em setembro de 2014 em Oiapoque, no estado do Amapá, onde foi identificado o genótipo asiático (DE SOUZA et al., 2018). Nesse mesmo mês, uma epidemia pelo genótipo ECSA ocorreu em Feira de Santana, na Bahia, e ao final do ano 2014 já havia mais de 3.000 casos da doença notificados no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; NUNES et al., 2015).

Em concomitância com o aumento do número de casos de chikungunya no Brasil, o vírus zika foi identificado em 2015 em diversos estados brasileiros, culminando numa tríplice epidemia pelas três arboviroses incidentes no país em 2016: dengue, zika e chikungunya (BRASIL et al., 2016; CARDOSO et al., 2015; DE SOUZA et al., 2018; FAUCI; MORENS, 2016; KINDHAUSER et al., 2016; SILVA et al., 2018). Nos anos 2017 e 2018, embora tenha havido uma redução do número de casos novos de chikungunya comparativamente à 2016, a epidemia da doença se manteve no país,

diferente do que ocorreu com a zika e a dengue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Estudo prospectivo realizado no Recife em pacientes com doenças febris agudas recrutados entre maio de 2015 e maio de 2016 identificou crescimento significativo dos casos de chikungunya a partir de setembro de 2015, enquanto os casos de zika foram diagnosticados principalmente nos primeiros meses do estudo, sugerindo que a epidemia de chikungunya possa ter substituído a epidemia de zika (MAGALHAES et al., 2017). Estudo prospectivo do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) identificou a chikungunya como a arbovirose mais frequentemente diagnosticada no estado do Rio de Janeiro durante o período compreendido entre março de 2016 e junho de 2017 (SOUZA et al., 2019).

Mudanças na competência vetorial e o surgimento de proteção imunológica cruzada entre os vírus dengue e zika são algumas hipóteses que tentam justificar a redução do número de casos dessas arboviroses em detrimento da manutenção da epidemia de chikungunya (PEREZ et al., 2019). No início de 2019, entretanto, um novo e substancial aumento de casos incidentes de dengue foi observado no Brasil, assim como também foi reportado expressivo aumento dos casos de chikungunya no estado do Rio de Janeiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Recentemente, pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) identificaram, retrospectivamente, infecção pelo vírus Mayaro, ocorrida em 2016, em 3 indivíduos residentes de Niterói, nos quais a suspeita clínica de infecção por chikungunya não havia sido confirmada (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, 2019).

Esse vírus é endêmico na Amazônia assim como em outras florestas tropicais e em áreas rurais da América Central e do Sul e causa doença com apresentação clínica semelhante à chikungunya, incluindo febre alta, artralgias e exantema. É principalmente transmitido por mosquitos *Hemagogus*, não havendo evidências até o momento de transmissão urbana da doença (ESPOSITO; FONSECA, 2017). Apesar disso, o vírus Mayaro já foi identificado em mosquitos do gênero *Aedes* em Cuiabá, Mato Grosso, indicando que a possibilidade de transmissão da doença através do ciclo urbano é real (SERRA et al., 2016).

Esses achados trazem novos desafios no diagnóstico diferencial das arboviroses, não somente pelas semelhanças das manifestações clínicas, mas, sobretudo, pela elevada taxa de reatividade cruzada entre os vírus chikungunya e Mayaro nos testes sorológicos convencionais (ESPOSITO; FONSECA, 2017).

1.3 VETORES

Estudo recente evidenciou que tanto as populações brasileiras de *Aedes aegypti* quanto as de *Aedes albopictus* são capazes de se infectar, replicar e transmitir o vírus chikungunya a um novo hospedeiro, apresentando, portanto, elevada competência vetorial para esse vírus (VEJA-RÚA et al., 2014).

1.3.1 *Aedes aegypti*

O mosquito *Aedes aegypti* é considerado o principal transmissor das arboviroses dengue, zika e chikungunya para seres humanos, tendo em vista a sua elevada capacidade vetorial (grande potencial de transmitir esses vírus em curto espaço de tempo), domesticidade e antropofilia (BRAGA; VALLE, 2007; GUBLER, 2004; KRAEMER et al., 2015). Esses mosquitos não voam longas distâncias, vivem normalmente próximo de domicílios e são adaptados ao ambiente urbano, o que se denomina comportamento sinantrópico (DELATTE et al., 2008; KOTSAKIOSI et al., 2017; MOORE et al., 1978). Tem origem africana e, desde o século XVI, vem se espalhando pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta (KRAEMER et al., 2019; TABACHNICK, 1991).

No Brasil, foi introduzido junto com o tráfico de escravos e chegou a ser erradicado do país durante o período de 1955 ao final da década de 1960, como resultado de medidas de controle da Febre Amarela urbana (BRAGA; VALLE, 2007). Atualmente, encontra-se amplamente distribuído no território nacional, sendo encontrado em todos os estados brasileiros (BRAGA; VALLE, 2007; KOTSAKIOSI et al., 2017; PAHO, 1997; TABACHNICK, 1991).

A fêmea do *Aedes aegypti* precisa de sangue para produzir seus ovos e, através das picadas, poderá se tornar infectante e transmitir a infecção viral. Uma vez infectada, a fêmea do mosquito assim permanecerá por toda a sua vida independente do número de repastos que realize. Esse mosquito tem a peculiaridade de realizar vários repastos antes de completar seu ciclo gonotrófico (discordância gonotrófica) e, além disso, é capaz de transmitir o arbovírus a gerações futuras, contribuindo para o grande potencial de disseminação da virose (PONLAWAT; HARRINGTON, 2005).

A oviposição das fêmeas do *Aedes aegypti* ocorre “em saltos”, ou seja, o mosquito distribui pequenas quantidades dos seus ovos ao longo de vários criadouros. Esses ovos são depositados em recipientes um pouco acima do nível da água e podem resistir a dissecação por até 8 meses. Quando em contato com a água, originam larvas que se desenvolvem virando pupa e posteriormente um mosquito adulto (GUNATHILAKA et al., 2018).

1.3.2 *Aedes albopictus*

Epidemias de chikungunya em regiões onde o *Aedes aegypti* não estava presente levaram a descoberta de mutação específica na proteína do envelope do vírus (E1-A226V) que tornou o *Aedes albopictus* um excelente vetor para o homem (TSETSARKIN; VANLANDINGHAM; MCGEE, 2007). De forma geral, essa espécie de mosquito é considerada a segunda de maior relevância na transmissão das arboviroses.

O *Aedes albopictus* é originário do sudeste asiático e se encontra em franca expansão geográfica no mundo. É uma espécie mais versátil do que o *Aedes aegypti*, sendo capaz de resistir a temperaturas mais baixas, distribuindo-se em regiões de clima temperado, tropicais e subtropicais do planeta (KRAEMER et al., 2019). Apesar de primariamente silvestre, esse mosquito tem o potencial de ocupar diferentes ambientes (urbano, rural e silvestre) e alta capacidade de dispersão (KRAEMER et al., 2019). No Brasil, expandiu-se de forma rápida desde a sua introdução em 1980, encontrando-se atualmente presente em praticamente todo o território nacional (PANCETTI et al., 2015).

1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após um período de incubação médio de 3 a 7 dias (podendo variar de 1 a 12 dias), manifestações clínicas da fase aguda ou febril da chikungunya surgem em cerca de 75% dos pacientes infectados e tendem a regredir dentro de uma a duas semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SISSOKO et al., 2008). Alguns pacientes, contudo, apresentam dor articular persistente por mais de 14 dias, caracterizando a fase

subaguda, ou ainda por mais de 3 meses, correspondendo a fase crônica da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Fatores de risco para a cronificação incluem: sexo feminino, idade superior a 40 anos, maior intensidade do quadro agudo, doença articular preexistente, diabetes mellitus, PCR elevada, sorologia IgM persistentemente positiva e IgG com altos títulos (MARQUES, 2017).

As manifestações clínicas mais frequentes da fase aguda são febre alta, de início abrupto, artralgia e lesões cutâneas, que compõem a tríade clássica da doença. A artralgia pode estar presente em mais de 90% dos pacientes sintomáticos e é classicamente poliarticular, bilateral e simétrica (BORGHERINI et al., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Da Silva et al, entretanto, em estudo conduzido no Brasil, durante o período de janeiro de 2014 a outubro de 2016, identificaram artralgia em 76,3% dos casos de chikungunya (2018). O sintoma acomete pequenas e grandes articulações, preferencialmente as mais distais, podendo estar associado a edema, tenossinovite, dor ligamentar e mialgia. Outras manifestações da fase aguda incluem cefaleia, fadiga, calafrios, conjuntivite e dor retro-orbitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

São considerados casos suspeitos de chikungunya aqueles pacientes que apresentam febre de início súbito acima de 38,5°C e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras razões, com vínculo epidemiológico com caso confirmado da doença (MARQUES et al., 2017).

Manifestações atípicas, muitas vezes graves, podem ocorrer por ação direta ou indireta do vírus, especialmente em pacientes com extremos de idades e nos portadores de comorbidades. Embora esteja relacionada a altas taxas de morbidade determinadas pelas artralgias intensas e incapacitantes, a chikungunya tem baixa taxa de letalidade, com menos de 5% dos pacientes apresentando formas graves da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; RAJAPAKSE S.; RODRIGO, RAJAPAKSE A., 2010).

Destacam-se as complicações neurológicas (meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré), as cardiovasculares (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia), as oculares (neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte), as renais (nefrite e insuficiência renal aguda), as cutâneas (hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa-símile), as pulmonares (pneumonia, insuficiência respiratória), as

gastrointestinais (diarreia, vômitos, hepatite) e as hematológicas (discrasia sanguínea, trombocitopenia, linfadenopatia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; RAJAPAKSE; RODRIGO; RAJAPAKSE, 2010).

A fase subaguda da chikungunya é caracterizada principalmente pela persistência ou agravamento da artralgia ou artrite, podendo ainda haver tenossinovite hipertrófica e síndrome do túnel do carpo. A febre normalmente não está presente nessa fase, embora haja relatos de recorrências. Lesões cutâneas e prurido podem também recorrer ou surgir “de novo”. Outras manifestações incluem astenia, fadiga, sintomas depressivos e doença vascular periférica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Na fase crônica, a artralgia é também o sintoma mais frequente, podendo ser persistente ou recidivante, nas mesmas articulações acometidas durante a fase aguda, com ou sem edema articular. Articulações incomuns como a temporomandibular e a esternoclavicular podem ser ocasionalmente acometidas. Alguns pacientes podem evoluir com artropatias destrutivas semelhantes a artrite psoriásica e a artrite reumatoide. Dor musculoesquelética e neuropática como a lombalgia, a cervicalgia e a síndrome do túnel do carpo são também descritas. Outras manifestações reportadas durante a fase crônica são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, fenômeno de Raynaud, bursite, tenossinovite, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MORO et al., 2012; VAN AALST et al., 2017).

1.5 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Um amplo espectro de manifestações cutaneomucosas são descritas na chikungunya, acometendo 40-80% dos pacientes (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; BHAT et al., 2011; BORGHERINI et al., 2007; HOCHEDÉZ et al., 2006; INAMADAR et al., 2008; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RIYAZ et al., 2010). As lesões dermatológicas são mais frequentemente observadas durante a fase aguda ou febril da doença, mas também podem surgir nas fases subaguda e crônica (HOCHEDÉZ et al., 2006).

O exantema máculo-papular, referido por alguns autores como morbiliforme, e o macular são as manifestações cutâneas precoces mais frequentes da chikungunya (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; BHAT et al., 2011; BORGHERINI et al., 2007;

KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RIYAZ et al., 2010). Em geral, surgem 2 a 3 dias após o início da febre, podendo também preceder, surgir junto com os sintomas constitucionais ou, ainda, após a defervescência (KUMAR et al., 2017; RIYAZ et al., 2010, STAIKOWSKY et al., 2009). Recidivas tardias desses padrões dermatológicos são descritas e podem ter relação com os picos de viremia (MORRISON, 1979).

Classicamente, os exantemas são difusos e evoluem de forma centrífuga, iniciando-se no tronco e estendendo-se para a face e os membros, acometendo palmas e plantas (INAMADAR et al., 2008; TINJ; REZZA, 2018). Eritema localizado na região nasal, assim como eritema e edema dos pavilhões auriculares e de cicatrizes pré-existentes (fenômeno isotópico de Wolf) também são reportados (INAMADAR et al., 2008; KUMAR et al., 2017; RIYAZ et al., 2010). O percentual de pacientes com prurido é bastante variável na literatura (20-80%), podendo ser intenso em alguns casos (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008, BORGHERINI et al., 2007; KANNAN et al., 2009; PRASHANT et al., 2009).

Os exantemas normalmente regredem sem sequelas em 3-7 dias, porém a ocorrência de hiperpigmentação pós-inflamatória e descamação são frequentes, especialmente em pacientes com fototipo cutâneo elevado (INAMADAR et al 2008; RIYAZ et al., 2010). A hiperpigmentação nasal é a mais característica da doença, sendo denominada “sinal de chik” por Riyaz et al em 2010 (RIYAZ et al., 2010).

Inamadar et al, na Índia, descreveram o surgimento de ulcerações rasas de pequenas dimensões, dolorosas, nas regiões flexoras, principalmente na virilha, na bolsa escrotal e nas axilas, após eritema difuso, em aproximadamente 25% dos pacientes observados (2008). A histopatologia dessas lesões, segundo os mesmos autores, revelou infiltração linfocitária perivascular e alterações vasculares endoteliais sugestivas de vasculite induzida pelo vírus chikungunya (INAMADAR et al., 2008).

Lesões vesicobolhosas são mais frequentes em crianças e raras em adultos. Podem vir acompanhadas de púrpura, acrocianose, lesões necróticas e descamação simulando a síndrome de Stevens Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica (GARG et al., 2018; RIYAZ et al., 2010). Contudo, diferente dessas doenças bolhosas, as lesões cutâneas decorrentes da infecção pelo vírus chikungunya tem predileção pelas extremidades em detrimento do tronco, não comprometem o estado geral de forma significativa e não afetam as mucosas de forma grave (GARG et al., 2018; RIYAZ et al., 2010; SANKE; AHMED, 2018). Classicamente, as vesículas e bolhas regredem

sem deixar sequelas, embora existam relatos de hipopigmentação e hiperpigmentação pós-inflamatórias (PAKRAN et al., 2011; RIYAZ et al., 2010).

As hiperpigmentações compreendem as manifestações tardias mais frequentes da chikungunya, podendo surgir “de novo” ou ser resultantes de processos inflamatórios prévios (INAMADAR et al., 2008; SEETHARAM; SRIDEVI; VIDYASAGAR, 2012). Inamadar et al evidenciaram preponderância da pigmentação macular marrom-enegrecida na região centro-facial, lembrando efélides, seguida da pigmentação difusa de cor ardósica acometendo a face, os pavilhões auriculares e as extremidades do corpo (2008). Um caso de pigmentação de aspecto flagelado foi também identificado no mesmo estudo. A histopatologia dessas lesões sugere dispersão/retenção de melanina intraepidérmica induzida pelo vírus (INAMADAR et al., 2008).

Apresentações dermatológicas menos frequentes da chikungunya incluem flushing facial, padrão de fotossensibilidade, urticária, pápulas, púrpura, erupção liquenóide, vasculite, paniculite, eritema nodoso, eritema multiforme, eritema pigmentar fixo e linfedema (BHAT et al., 2011; KUMAR et al., 2017; MORRISON, 1979; PRASHANT et al., 2009; RYIAZ et al., 2010). Alopecia na fase crônica da doença é descrita por alguns autores (MORO et al., 2012; VAN AALST et al., 2017) e reativação de doenças preexistentes como psoríase, líquen plano, reação hansênica tipo 1, melasma, dermatite seborreica, pitiríase rósea, pitiríase alba, eczema de contato alérgico e dermatofitoses são também reportadas na literatura (KUMAR et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PRASHANT et al., 2009; RYIAZ et al., 2010).

Casos atípicos e fatais de chikungunya podem se manifestar com edema de partes moles, edema palpebral e de face, bolhas generalizadas, cianose, livedo reticular, múltiplas lesões purpúricas e necróticas (TORRES et al., 2014). Necrose localizada na região nasal foi observada por Torres et al na Venezuela (TORRES et al., 2014). A ocorrência de úlceras acometendo couro cabeludo, abdome, genitália e região perianal de neonatos e crianças foi relatada por Muñoz et al na Colômbia (2016).

O acometimento da mucosa oral é descrito em cerca de 15% dos pacientes e inclui a presença de lesões aftoides, erosões, queilite e pigmentação do palato (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; KANNAN et al., 2009; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RYIAZ et al., 2010). Erosões nasais, ulcerações aftoides

genitais e conjuntivite também podem ocorrer (KANNAN et al., 2009; KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010).

Alterações ungueais como escurecimento da lúnula, melanoníquia longitudinal, bandas pigmentadas transversais, leuconíquia, onicomadese, úlceras periungueais, hemorragia subungueal e descamação periungueal são também reportadas na literatura (KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010).

1.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

1.6.1 Manifestações dermatológicas na dengue

Cerca de 50 a 80% dos pacientes com dengue apresentam manifestações cutâneas relacionadas à doença (DAUMAS et al., 2013; ITODA et al., 2006; WATERMAN et al., 1989). *Flushing* facial pode surgir nas primeiras 24 a 48 horas e exantema macular ou máculo-papular, por vezes morbiliforme, surge 3 a 6 dias após o início da febre, normalmente poupando as regiões palmo-plantares (AZFAR et al., 2012; THOMAS et al., 2010). As lesões cutâneas são frequentemente assintomáticas, sendo o prurido reportado em cerca de 30% dos casos (DAUMAS et al., 2013). Azfar et al, contudo, em estudo com 300 casos de dengue, identificaram o prurido e a sensação de queimação palmo-plantar ocorrendo em 69,2% e 64,6% dos casos, respectivamente (2012).

A presença de lesões purpúricas é mais frequentemente relatada na dengue em comparação às outras arboviroses (CHEN et al., 2018; DAUMAS et al., 2013; HASAN et al., 2016; HUY et al., 2013). Púrpura e equimoses com teste do torniquete positivo são observadas mais comumente nas formas graves da doença, tendendo a ocorrer de 4 a 5 dias após o início da febre (HASAN et al., 2016; HUY et al., 2013).

Estima-se, ainda, que o envolvimento mucoso ocorra em 15-30% dos pacientes com dengue (DAUMAS et al., 2013; CHADWICK et al., 2006). As manifestações descritas incluem vesículas no palato mole, bolhas hemorrágicas na cavidade oral, lesões com aspecto rugoso e amarronzado na mucosa bucal, sangramento da gengiva e da língua, petéquias, equimoses, sangramento nasal e congestão conjuntival (HASAN et al., 2016). Daumas et al identificaram a presença de conjuntivite em 55,9% dos casos de dengue estudados (2013).

1.6.2 Manifestações dermatológicas na zika

Nos pacientes infectados pelo vírus zika, as lesões cutâneas têm prevalência maior em comparação com a dengue e a chikungunya, ocorrendo em cerca de 90-97% dos casos (BRASIL et al., 2016). As manifestações dermatológicas podem surgir na ausência de sintomas constitucionais ou nas primeiras 24-48 horas do início da febre, com duração de cerca de 6 dias. (BRASIL et al., 2016; FARAHIK et al., 2016; HE A et al., 2017). O prurido é manifestação comumente observada, ocorrendo em 79% dos casos segundo estudo realizado na FIOCRUZ, Rio de Janeiro (BRASIL et al., 2016).

O tipo de exantema mais frequente é o máculo-papular, por vezes morbiliforme, normalmente acometendo palmas e plantas, num padrão simétrico e de evolução difusa (HE A et al., 2017). Disseminação centrífuga também já foi reportada (DOBSON; LEVELL, 2019). Acentuação das lesões nas regiões proximais dos membros assim como no colo e abdome foram observadas por Paniz-Mondolfi et al na Venezuela (2019).

Manifestações cutâneas menos frequentes incluem exantema do tipo escarlatiniforme, papular, eritrodermia e lesões de aspecto reticular, com branqueamento à digitopressão (DERRINGTON et al., 2016; FARAHIK et al, 2016; PANIZ-MONDOLFI et al., 2019). Manifestações psoriasiformes tardias, surgindo semanas após o quadro agudo da zika também já foram relatadas (PANIZ-MONDOLFI et al., 2019).

Edema doloroso periarticular nas mãos, punhos, tornozelos e pés é característico da doença, assim como a presença de petéquias no palato e hiperemia de conjuntiva (DERRINGTON et al., 2016; PANIZ-MONDOLFI et al., 2019). Colombo et al identificou a presença de conjuntivite em 69,8% dos pacientes com zika no seu estudo. Ulcerações com aspecto aftoide na cavidade oral são reportadas na literatura, porém são consideradas manifestações atípicas da doença (PANIZ-MONDOLFI et al., 2019).

1.6.3 Outros diagnósticos diferenciais

Outras viroses exantemáticas como o sarampo, a rubéola, a parvovirose e a infecção aguda pelo HIV, assim como as farmacodermias e a escarlatina podem

evoluir com manifestações dermatológicas semelhantes à chikungunya e fazem parte do diagnóstico clínico diferencial dessa doença.

1.7 EXAMES LABORATORIAIS

Alterações laboratoriais inespecíficas da chikungunya incluem leucopenia com linfopenia, trombocitopenia (mais frequente na dengue), elevação discreta das transaminases, da creatinina e da creatinofosfoquinase. Elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa também podem ser observadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O diagnóstico laboratorial da doença pode ser realizado mediante detecção direta do vírus, na primeira semana de doença, ou indiretamente através da detecção de anticorpos específicos, a partir do quinto dia do início dos sintomas.

Durante a fase virêmica, é possível identificar o vírus chikungunya por meio do seu isolamento em cultura ou pela pesquisa do RNA viral no sangue através das técnicas de biologia molecular RT-PCR (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction) e qRT-PCR (Real Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction), sendo a sensibilidade desses testes muito reduzida após a primeira semana do início dos sintomas (MARQUES et al., 2017).

A partir do quinto dia de doença, os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos IgM no sangue, sendo as principais técnicas disponíveis comercialmente o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), o teste imunocromatográfico do tipo Point-of-Care e o teste de neutralização por redução de placas (MARQUES et al., 2017).

A soroconversão pode também ser demonstrada através de sorologia pareada, quando é identificado um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos IgG, comparando-se amostras de sangue coletadas nas fases aguda e convalescente, com aproximadamente 14 dias de intervalo (MARQUES et al., 2017).

1.8 TRATAMENTO

O tratamento da chikungunya tem por objetivo o controle dos sintomas, principalmente a dor articular, e o suporte às descompensações clínicas, tendo em vista não haver até o momento tratamento antiviral específico. A dor aguda tratada de

forma inadequada é uma das principais causas de cronificação e pode acarretar outras complicações como a depressão, a fadiga e os distúrbios do sono. A fisioterapia deve ser recomendada em todas as fases da doença como medida não farmacológica adjuvante (MARQUES et al., 2017).

Durante a fase aguda, os pacientes devem ser orientados a aumentar a ingestão hídrica e a manter repouso. Os analgésicos comuns (dipirona e paracetamol) devem ser prescritos preferencialmente para controle das artralguas, podendo ainda os opióides fracos (codeína e tramadol) serem utilizados em casos de dor refratária ou intensa. Os anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados devido ao risco de sangramento e de complicações renais, assim como os salicilatos, pelo risco de Síndrome de Reye e sangramento aumentado. Os corticosteróides são contraindicados durante o período de viremia (MARQUES et al., 2017).

Na fase subaguda, os pacientes refratários aos analgésicos comuns e opióides podem se beneficiar dos antidepressivos e anticonvulsivantes para o controle da dor musculoesquelética e neuropática. Nos pacientes com dor musculoesquelética intensa ou naqueles com contraindicações ao uso destas medicações, é recomendado o uso dos corticosteroídes (prednisona ou prednisolona) na dose até 20mg/dia com redução lenta e gradual (MARQUES et al., 2017).

Durante a fase crônica da doença, os pacientes devem ser preferencialmente acompanhados por especialistas reumatologistas e podem se beneficiar do uso dos antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina, do metotrexate, da sulfassalazina e da terapia biológica (MARQUES et al., 2017).

2 JUSTIFICATIVA

A circulação simultânea das arboviroses dengue, zika e chikungunya no estado do Rio de Janeiro e no Brasil, desde 2015, bem como a tríplice epidemia ocorrida em 2016, estão relacionadas à suscetibilidade da população e à ampla proliferação e distribuição dos seus vetores, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, no território nacional (BRAGA; VALLE, 2007; BRASIL et al., 2016; CARDOSO et al., 2015; KINDHAUSER et al., 2016; KOTSAKIOSI et al., 2017; PAHO, 1997; PANCETTI et al., 2015; SILVA et al., 2018; TABACHNICK, 1991).

A sobreposição de muitas das manifestações clínicas observadas nessas doenças, como febre, artralgia, mialgia, exantema e conjuntivite, associada às semelhanças nos padrões de sazonalidade trazem um grande desafio para o médico clínico ligado à assistência primária em saúde (CARDOSO et al., 2015).

Não obstante os exames sorológicos sejam úteis na identificação do agente etiológico e tenham grande valor epidemiológico, os resultados são tardios, não interferindo, pois, na tomada de decisão clínica imediata. Além disso, reações cruzadas entre as arboviroses podem ocorrer, principalmente entre os flavivírus dengue e zika, bem como entre os vírus chikungunya e Mayaro, o que dificulta a interpretação desses testes (ESPOSITO; FONSECA, 2017; KAM et al., 2015; LANCIOTTI et al., 2008). Técnicas de detecção do material genético dos vírus, por sua vez, são restritas às fases agudas das doenças e têm custo elevado, estando disponíveis apenas nos serviços de referência.

A semelhança de apresentações dermatológicas observadas nas viroses exantemáticas torna particularmente difícil o diagnóstico diferencial e manejo clínico destas doenças febris agudas.

Os dados referentes às manifestações dermatológicas da chikungunya são escassos na literatura. Trabalhos indianos sugerem haver um amplo espectro de manifestações cutaneomucosas relacionadas à doença, não havendo, contudo, estudos com esse foco na população brasileira (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; BHAT et al., 2011; BORGHERINI et al., 2007; HOCHEDÉZ et al., 2006; INAMADAR et al., 2008; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RIYAZ et al., 2010).

É difícil extrapolarmos os achados dermatológicos observados no subcontinente indiano para a nossa realidade. Devemos levar em consideração a

diversidade genética entre as duas populações humanas bem como considerar o fototipo cutâneo, mais elevado nos pacientes indianos. Também não sabemos ao certo se diferentes genótipos do vírus chikungunya, podem ser capazes de determinar manifestações clínico-dermatológicas distintas.

A presente dissertação corresponde a um estudo prospectivo, conduzido exclusivamente por dermatologistas em um centro de referência em doenças infecciosas, que visou descrever detalhadamente os aspectos dermatológicos da chikungunya observados durante uma epidemia ocorrida no estado do Rio de Janeiro, no período compreendido entre abril de 2016 e junho de 2018.

Os achados por nós relatados ajudam a traçar um perfil de manifestações cutâneas e mucosas da chikungunya observados no contexto da realidade brasileira. Nesse sentido, o estudo teve a pretensão de auxiliar médicos clínicos e especialistas no reconhecimento da doença, bem como subsidiar a tomada de decisões e manejo das doenças febris exantemáticas, especialmente durante as fases agudas, quando os exames sorológicos ainda não são capazes de estabelecer diagnósticos conclusivos.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações cutâneas e mucosas dos pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Febris Agudas (DFA) do INI/FIOCRUZ com diagnóstico de chikungunya.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar padrões dermatológicos sugestivos de chikungunya.
- Avaliar a acurácia diagnóstica do dermatologista em relação à chikungunya baseada apenas em critérios clínicos, epidemiológicos e dermatológicos.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de estudo observacional, descritivo, prospectivo, do tipo série de casos.

4.2 Casuística

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, atendidos no ambulatório de DFA do INI/FIOCRUZ durante o período de abril de 2016 a junho de 2018, com suspeita clínica de arbovirose (apresentando quadro de febre, exantema, fadiga, cefaleia, dor retro-orbitária, conjuntivite, artralgia e/ou mialgia), com manifestações cutâneas, lesões em mucosas (oral ou genital), prurido ou alteração de fâneros.
- Pacientes que foram examinados por médico especialista, dermatologista.
- Pacientes que aceitaram participar do projeto “Detecção de formas não usuais das arboviroses a partir da vigilância de síndromes febris agudas” e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente a esse estudo.

4.2.2. Critérios de exclusão

- Foram excluídos da análise os pacientes que não tiveram o diagnóstico de chikungunya confirmado, nem por sorologia (após a coleta de duas amostras de sangue: a primeira até o sétimo dia de doença visando a detecção de anticorpos IgM, e a segunda, cerca de 14 dias após a primeira, entre o 10° e 30° dias após o início dos sintomas, visando a detecção de IgM ou soroconversão de IgG, ou seja, aumento de pelo menos 4 vezes no título desse anticorpo) nem por qRT-PCR, colhido no sangue até o sétimo dia de doença.

- Foram excluídos da análise os pacientes que, por alguma razão, não foram laboratorialmente testados para chikungunya, seja porque as amostras de sangue não foram colhidas, seja porque não foram processadas para os testes sorológicos nem para a técnica de qRT-PCR.

4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas

4.3.1 Descrição dos procedimentos e técnicas utilizados

Os pacientes foram incluídos no estudo dependendo da disponibilidade de um médico dermatologista no ambulatório de DFA do INI/FIOCRUZ, o qual descreveu os achados dermatológicos numa ficha padronizada (Apêndice I) de acordo com as seguintes definições:

- Exantema macular: Erupção cutânea eritematosa composta por lesões planas, que diferem da pele adjacente pela coloração avermelhada, que desaparece à vitropressão.
- Exantema máculo-papular: Erupção cutânea composta por lesões eritematosas planas e elevadas, palpáveis, que desaparecem à vitropressão.
- Exantema máculo-papular escarlatiniforme: Área extensa de vermelhidão difusa, plana, associada ao surgimento de pápulas eritematosas (lesões elevadas, palpáveis, também vermelhas) com distribuição folicular, que conferem ao tato uma sensação de “lixa”.
- Exantema máculo-papular morbiliforme: Erupção cutânea composta por lesões planas e elevada, de coloração róseo-avermelhada e tamanhos variados, podendo confluir e conter áreas de pele sã de permeio.
- Exantema urticariforme: Erupção cutânea composta por lesões pontiformes, eritemato-edematosas, de caráter evanescente, com tamanhos variados, por vezes com aspecto arciforme, normalmente pruriginosas.
- Exantema vesicular: Erupção cutânea composta por lesão elementar de conteúdo líquido, com diâmetro inferior a 1 cm.
- Eritema multiforme: Erupção cutânea composta por lesões circulares, estáveis, eritemato-papulosas (vermelhas e elevadas), classicamente representadas por

lesão em aspecto de alvo ou íris, composta por um disco central pardo ou vesícula, uma área mais periférica anular de edema e palidez e um halo circunjacente eritematoso, ou ainda, sendo representada por lesão com um anel marginal eritematoso externo, com centro escurecido, violáceo, que pode originar vesícula ou bolha. Lesões maiores, podem apresentar uma bolha central rodeada por um anel marginal de vesículas agrupadas.

- Eritema nodoso: Lesões nodulares, mais palpáveis do que visíveis, frequentemente associadas a sinais inflamatórios, tais como dor, calor e rubor. Habitualmente se localizam nas superfícies extensoras das extremidades inferiores, podendo, porém, acometer outras áreas.
- Outros: Qualquer outro tipo de lesão cutânea que não se enquadre nas definições descritas acima, inclusive alteração de fâneros.

Os exantemas foram, ainda, classificados quanto à intensidade, sendo considerados “+” os exantemas compostos por coloração vermelho-clara, percebidos pelo dermatologista (avaliador), mas podendo passar despercebido pelo paciente; “++” os compostos por coloração vermelha moderadamente intensa e “+++” os exantemas de coloração vermelho-viva, vermelhidão acentuada.

Com relação à evolução, os exantemas foram descritos como de disseminação crânio-caudal quando se iniciaram na região cefálica e progrediram para as regiões mais inferiores do corpo; difusa quando já se iniciaram de forma disseminada; acral quando se restringiram às extremidades do corpo; centrípeta quando surgiram nas extremidades e evoluíram com o acometimento do tronco e, ainda, como de disseminação centrífuga, quando se estenderam do tronco para as extremidades.

Quanto à extensão, os exantemas foram classificados como “+” quando localizados, “++” quando moderadamente extensos, ou seja, distribuídos difusamente em até quatro segmentos corporais, e “+++” quando extensos, ou seja, distribuídos difusamente em mais de quatro segmentos corporais.

Consideraram-se 11 segmentos corporais, em semelhança à regra dos nove utilizada para o cálculo da superfície corporal acometida em pacientes queimados: cabeça e pescoço; membro superior direito; membro superior esquerdo; coxa direita; perna e pé direitos, coxa esquerda; perna e pé esquerdos; tórax anterior; abdome; dorso superior e dorso inferior (GOMES; SERRA; PELLON, 1997).

A localização das lesões foi assinalada no desenho constante na ficha e o acometimento de sítios especiais (couro cabeludo, genitália, palmas, plantas e pavilhões auriculares) foi ressaltado.

- Púrpuras: Lesões causadas por extravasamento de hemácias, tendo coloração eritemato-violácea e que não desaparecem sob vitropressão.
 - Petéquias: Lesões purpúricas pequenas, não palpáveis, puntiformes, com tamanho inferior a 0,5 cm.
 - Púrpuras planas: Lesões purpúricas, não palpáveis, com tamanho superior a 0,5 cm.
 - Púrpuras palpáveis: Lesões purpúricas elevadas, com relevo.

As púrpuras também foram classificadas quanto à extensão, sendo consideradas “+” quando localizadas em uma área (1 segmento corporal), “++” quando localizadas em mais de um segmento corporal e “+++” quando generalizadas (DAIDS, 2017).

- Enantema: Eritema nas mucosas, oral ou genital.

O enantema foi, ainda, classificado quanto à intensidade, sendo considerado “+” quando a vermelhidão foi de intensidade leve, assintomática ou oligossintomática, sem interferir na ingesta alimentar, “++” quando a vermelhidão foi de intensidade moderada, com alguma interferência na ingesta alimentar e “+++” quando ocorreu vermelhidão intensa ou esteve associada a importante restrição da ingesta alimentar.

- Lesões aftoides: Pequenas ulcerações, rasas, com halo eritematoso, presentes nas mucosas.

As lesões aftoides também foram classificadas quanto à intensidade, sendo consideradas “+” quando assintomáticas ou oligossintomáticas, “++” quando sintomáticas, interferindo de certa forma na ingesta alimentar e “+++” quando o paciente apresentou sintomas álgicos importantes, com interferência negativa importante na ingesta alimentar.

- Conjuntivite: É definida como inflamação da conjuntiva, representada clinicamente por hiperemia (vermelhidão) na conjuntiva.

Foi classificada como “+” a hiperemia conjuntival leve, assintomática ou com sintomas mínimos, sem interferir na vida social e/ou funcional do paciente, “++” a hiperemia conjuntival moderada, gerando sintoma do tipo edema de pálpebra, lacrimejamento, desconforto e/ou borramento visual, com interferência maior do que mínima nas atividades sociais/funcionais e “+++” a hiperemia conjuntival acentuada,

com sintomas intensos, interferindo significativamente nas atividades sociais/funcionais (DAIDS, 2017).

- Prurido: Sensação desagradável que impele o indivíduo ao ato de coçar.

A classificação quanto à intensidade do prurido correspondeu ao relato do paciente, sendo descrito “+” quando o prurido foi leve, com mínima interferência nas atividades sociais e laborativas, “++” nos casos de prurido moderado, quando houve interferência maior do que mínima nas atividades sociais e laborativas e “+++” nos casos de prurido intenso, gerando incapacidade para as atividades sociais e laborativas (DAIDS, 2017).

- Edema: É constituído por aumento de líquido no espaço intersticial, o que acarreta aumento de volume do membro ou segmento acometido. Pode ser depressível, endurecido e associado ou não a sinais flogísticos.

O edema foi também discriminado com relação à sua localização e intensidade. Foi classificado como “+” quando o aumento de volume foi leve ou mínimo, como “++” quando foi moderado, e “+++” quando foi intenso. A restrição funcional da articulação envolvida bem como os sintomas álgicos não foram levados em consideração na avaliação da intensidade do edema, tendo em vista a frequente queixa de artralgia, mesmo na ausência de edema articular, referida pelos pacientes com chikungunya.

O dermatologista responsável pelo preenchimento da ficha padronizada assinalou, ainda, a sua impressão diagnóstica baseada apenas em dados clínicos, epidemiológicos e dermatológicos.

Para a confirmação do agente etiológico envolvido, os pacientes foram submetidos à coleta de 2 amostras de sangue e 1 amostra de urina, ambas analisadas no laboratório de Pesquisa Clínica de DFA do INI/FIOCRUZ.

A primeira coleta de sangue (20 ml) foi realizada durante a fase aguda da doença (até o sétimo dia do início dos sintomas), em tubos sem anticoagulantes, e o soro, obtido após centrifugação, foi utilizado para extração de RNA utilizando-se o kit comercial QIAGEN RNA. Foram realizadas as reações de qRT-PCR para o ZIKV (Vírus Zika) e para o CHIKV (Vírus Chikungunya) assim como a reação de RT-PCR para o DENV (Vírus Dengue) (LANCIOTTI et al., 1992; LANCIOTTI et al., 2008; MARQUES et al., 2017). Nessa mesma amostra, foram também realizados a pesquisa do antígeno NS1 do DENV pelo método ELISA e os testes sorológicos IgM e IgG pelo método ELISA para o CHIKV e o DENV (MARQUES et al., 2017).

A segunda amostra de sangue (10 ml) foi colhida cerca de 14 dias após a primeira, entre o 10º e 30º dia após o início dos sintomas e foi submetida aos testes sorológicos IgM e IgG para o CHIKV e o DENV pelo método ELISA (MARQUES et al., 2017).

A amostra de urina foi colhida até o décimo quarto dia do início dos sintomas e foi testada para o ZIKV por qRT-PCR (LANCIOTTI et al., 2008).

Foram considerados casos confirmados de chikungunya os pacientes que apresentaram positividade na reação qRT-PCR ou IgM ELISA para o CHIKV na primeira amostra de sangue ou os que apresentaram positividade para IgM ELISA para o CHIKV na segunda amostra de sangue, ou, ainda, os casos de soroconversão de IgG ELISA para o CHIKV (demonstrada por aumento na titulação de anticorpos IgG igual ou maior a 4 vezes, comparando-se as duas amostras).

Foram considerados casos confirmados de dengue os pacientes que apresentaram positividade na reação de RT-PCR ou IgM ELISA para o DENV ou, ainda, os com positividade para o antígeno NS1 ELISA para o DENV na primeira amostra de sangue. Foram também considerados casos de dengue os pacientes que apresentaram positividade do IgM ELISA para o DENV na segunda amostra de sangue, ou, ainda, os casos de soroconversão de IgG ELISA para o DENV (demonstrada por aumento na titulação de anticorpos de IgG igual ou maior a 4 vezes, comparando-se as duas amostras).

Os casos confirmados de zika foram aqueles cuja positividade na reação qRT-PCR para o ZIKV foi observada na primeira amostra de sangue ou na amostra de urina.

Foram considerados pacientes com coinfeções aqueles que apresentaram critérios diagnósticos laboratoriais para mais de uma das arboviroses testadas.

Exames laboratoriais adicionais tais como hemograma, bioquímica sanguínea, marcadores inflamatórios e outros foram, ainda, realizados de acordo com o caso clínico e a decisão do médico assistente.

4.4 Questões éticas

O estudo apresentado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/FIOCRUZ sob a rubrica CAAE 80509717.5.0000.5262 e faz parte do projeto em andamento “Detecção de formas não usuais das arboviroses a partir da vigilância de síndromes febris agudas”. O TCLE referente a esse projeto foi obtido de todos os pacientes (Anexo I).

Os dados colhidos foram divulgados sem os respectivos nomes dos pacientes e as fotografias buscaram preservar ao máximo o anonimato. A documentação fotográfica foi realizada mediante a concordância do paciente e a assinatura do termo de consentimento para uso de imagem do serviço de DFA do INI/FIOCRUZ (Anexo II). A face foi fotografada apenas quando acometida pela doença e o uso de faixas escuras nos olhos objetivou impedir ou dificultar o reconhecimento dos indivíduos estudados.

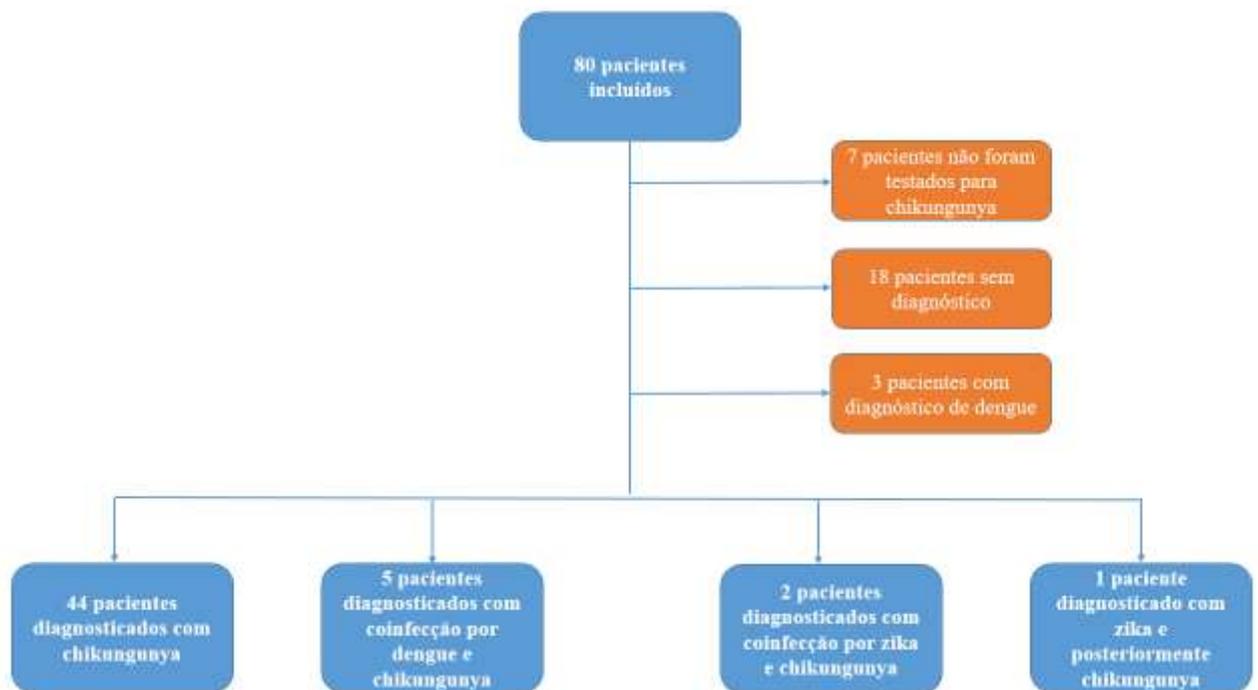
4.5 Plano de Análise

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas constantes na ficha de avaliação dermatológica e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas para o grupo de pacientes diagnosticados com infecção isolada pelo vírus chikungunya. Devido à crítica ao uso do p valor, principalmente em pequenas amostras, optou-se por fornecer os valores absolutos, proporções e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as proporções (WASSERSTEIN; LAZAR, 2016). Sempre que possível, foi utilizada a visualização gráfica dos resultados. A análise foi conduzida no software livre R (versão 3.3).

5 RESULTADOS

Durante o período de 01/04/2016 a 30/06/2018, 80 pacientes com suspeita clínica de arbovirose foram incluídos no estudo, dos quais sete foram excluídos por não terem sido laboratorialmente testados para chikungunya, 18 foram excluídos por não terem o diagnóstico final confirmado e três foram excluídos por terem sido diagnosticados com dengue. Dos 52 pacientes analisados, 44 foram confirmados com infecção isolada pelo vírus chikungunya, cinco com coinfeção dengue e chikungunya, dois com coinfeção zika e chikungunya e um paciente apresentou zika e, posteriormente, chikungunya. O fluxo do estudo encontra-se resumido na figura 1.

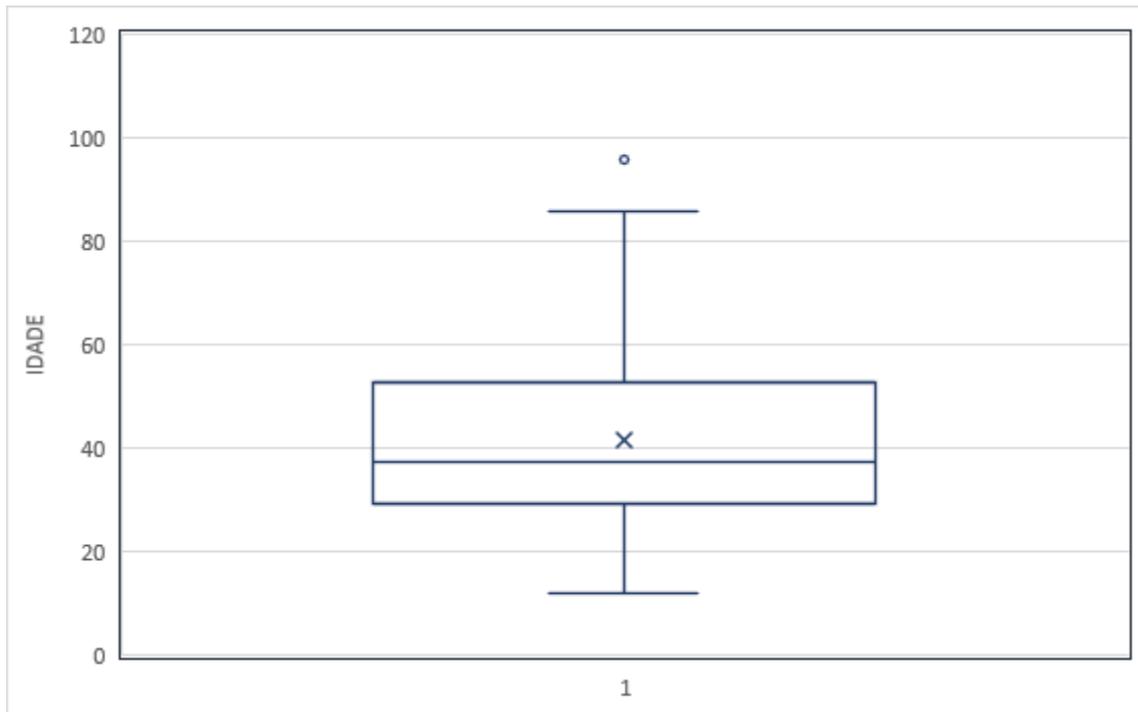
Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes com chikungunya dentre os casos suspeitos de arbovirose atendidos no ambulatório de DFA do INI/FIOCRUZ entre abril de 2016 e junho de 2018.



As idades, considerando-se os 52 indivíduos analisados, variaram de 12 a 96 anos, com mediana de 38 anos de idade. A distribuição dessa variável encontra-se

representada no gráfico 1. Quatorze pacientes (26,9%) eram homens e 38 (73,1%), mulheres. Vinte e sete indivíduos (51,9%) se declararam brancos, 16 (30,8%), pardos e nove (17,3%), não declararam a cor / raça.

Gráfico 1: Distribuição das idades dos 52 pacientes analisados.



Dos 44 pacientes com chikungunya, 22 foram diagnosticados por sorologia, sete por qRT-PCR e 15 tiveram positividade tanto para os testes sorológicos quanto para a técnica de qRT-PCR para o vírus chikungunya. Foram observadas manifestações cutâneas, associadas ou não a lesões mucosas, em 43 indivíduos desse grupo. Apenas um paciente foi incluído por queixa de prurido, sem outras manifestações dermatológicas, e não foram observados casos de alopecia.

As manifestações cutâneas mais frequentemente observadas na chikungunya foram os exantemas dos tipos macular e máculo-papular.

O exantema macular (Figuras 2 e 3) foi identificado em 24 indivíduos, representando 55,8% (IC95% 39,9-70,9%) dos casos de chikungunya com lesões cutâneas, dos quais quatro indivíduos (9,3% IC95% 2,6-22,1%) apresentaram padrão de fotossensibilidade (Figuras 4 a e b) e um referiu tendência a *flushing* facial após exposição ao sol e ao calor. Um dos pacientes com exantema macular fotossensível evoluiu com hiperpigmentação pós-inflamatória nas regiões do colo e dos membros

superiores, observada em consulta de revisão, 2 meses após o quadro agudo. Na maioria dos casos, entretanto, não houve seguimento dos indivíduos após a fase aguda da doença.

Figura 2: Eritema difuso configurando exantema macular em paciente com chikungunya. Notar que o eritema desaparece à digitopressão na região peitoral direita.



Fonte: Foto do autor

Figura 3: Exantema macular acometendo o dorso de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto Dr. Marcelo Rosandiski Lyra

Figuras 4 a e b: Exantema macular com padrão de fotossensibilidade em paciente com chikungunya. Notar a ausência de eritema nas áreas cobertas pela vestimenta.



Fonte: Foto do autor



Fonte: Foto do autor

O exantema máculo-papular foi observado em 16 pacientes, representando 37,2% (IC95% 23-53,3%) dos casos de chikungunya com lesões cutâneas, havendo predomínio do padrão morbiliforme (Figuras 5 e 6) em relação ao escarlatiniforme (Figura 7), que corresponderam a 27,9% (IC95% 15,3-43,7%) e a 9,3% (IC95% 2,6-22,1%), respectivamente. Dentre os pacientes com exantema máculo-papular morbiliforme, um indivíduo apresentou eritema nasal com descamação, semelhante à

dermatite seborreica (Figura 8), e outro, eritema máculo-papular em áreas de estrias antigas, configurando o fenômeno isotópico de Wolf (Figura 9).

Figura 5: Lesões máculo-papulares eritematosas confluentes, com áreas de pele são de permeio, configurando exantema máculo-papular morbiliforme na coxa de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do autor

Figura 6: Exantema máculo-papular morbiliforme no antebraço e palma da mão de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Figura 7: Eritema macular difuso com pápulas eritematosas de distribuição folicular, com aspecto de “lixa” ao tato, configurando exantema máculo-papular escarlatiniforme em paciente gestante com chikungunya.



Fonte: Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Figura 8: Eritema nasal com descamação, semelhante a dermatite seborreica, em paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do autor

Figura 9: Lesões máculo-papulares eritematosas sobre estrias antigas, configurando o fenômeno isotópico de Wolf em paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do autor

As proporções de intensidade do eritema nos exantemas macular, máculo-papular morbiliforme e máculo-papular escarlatiniforme foram representadas na tabela 1.

Tabela 1: Frequência da intensidade do eritema por tipo de exantema na chikungunya.

Tipo de exantema	Eritema leve	Eritema moderado	Eritema intenso
Macular (n=20)	50% (IC95%* 27,2-72,8%)	50% (IC95%* 27,2-72,8%)	0
Máculo-papular escarlatiniforme (n=4)	75% (IC95%* 19,4-99,4%)	25% (IC95%* 0,6-80,6%)	0
Máculo-papular morbiliforme (n=11)	27,3% (IC95%* 6-61%)	54,5% (IC95%* 23,4-83,3%)	18,2% (IC95%* 2,3-51,8%)

* IC95%-Intervalo de confiança de 95%

Outros tipos de lesões cutâneas encontradas, cada uma em um paciente com diagnóstico de chikungunya, foram: pápulas eritematosas, agrupadas, dispostas nas regiões cervicais, dorso das mãos e face extensora dos antebraços (Figuras 10 a e

b); vesículas agrupadas sobre base eritematosa, disseminadas, com padrão semelhante a varicela e a erupção variceliforme de Kaposi (Figuras 11 a e b); urticária com dermatografismo.

Figuras 10 a e b: a: Pápulas eritematosas, agrupadas, dispostas na região cervical, em paciente com chikungunya. b: Pápulas eritematosas, agrupadas, dispostas no antebraço e no dorso da mão da mesma paciente da foto a. A topografia e a apresentação dermatológica eram semelhantes a eczema de contato.

a



Fonte: Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

b



Fonte: Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Figuras 11 a e b: a: Vesículas agrupadas sobre área eritemato-edematosa, disseminadas, com padrão semelhante a varicela e a erupção variceliforme de Kaposi, em paciente com chikungunya. b: Maior detalhe da lesão. Vesículas agrupadas sobre base eritemato-edematosa semelhante ao buquê herpético.



Fonte: Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas



Fonte: Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Púrpuras dos tipos petéquias e púrpuras planas, localizadas nos membros inferiores, foram observadas em três pacientes (6,8% IC95% 1,4-18,7%), em consultas realizadas após 6 a 7 dias do início do quadro febril (Figura 12).

Figura 12: Petéquias no tornozelo de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto Dr. Marcelo Rosandiski Lyra

Dos 44 pacientes com chikungunya, 40 souberam precisar a data do surgimento do exantema, que variou de 1 dia antes a 6 dias depois do início do quadro febril. Em dois casos, as manifestações cutâneas precederam a febre, em nove casos, coincidiram com a febre e em 29 pacientes o exantema sucedeu o quadro febril, com mediana de 2 dias depois do surgimento dos sintomas constitucionais.

A frequência do acometimento de cada região corporal, inclusive de sítios especiais como as palmas (Figuras 13 a e b), as plantas (Figura 14) e os pavilhões auriculares (Figura 15), encontra-se representada na tabela 2.

Tabela 2: Frequência do acometimento cutâneo por região corporal afetada em pacientes com chikungunya.

Regiões corporais	Frequência do acometimento cutâneo em pacientes com chikungunya (n=43)
Face	46,5% (IC95%* 31,2-62,3%)
Tronco anterior	81,4% (IC95%* 66,6-91,6%)
Dorso	62,8% (IC95%* 46,7-77%)
Membros superiores	76,7% (IC95%* 61,4-88,2%)
Membros inferiores	62,8% (IC95%* 46,7-77%)
Palmas	33,3% (IC95%* 19,6-49,5%)
Plantas	11,9% (IC95%* 4-25,6%)
Pavilhões auriculares	9,5% (IC95%* 2,7-22,6%)

*IC95%-Intervalo de confiança de 95%.

Figura 13 a e b: Lesões máculo-papulares eritematosas acometendo as regiões palmares de pacientes com chikungunya. c: Eritema macular acometendo a região palmar de paciente com chikungunya.

a



Fonte: Foto do autor

b



Fonte: Foto do autor

c



Fonte: Foto do autor

Figura 14: Lesões máculo-papulares eritematosas acometendo a região plantar de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do autor

Figura 15: Eritema acometendo o pavilhão auricular em paciente com chikungunya.



Fonte: Foto do autor

Quanto à extensão, proporções semelhantes de exantemas localizados, moderadamente extensos e extensos (difusos) foram observadas, correspondendo respectivamente a 34,9% (IC95% 21-50,9%), 30,2% (IC 95% 17,2-46,1%) e 34,9% (IC95% 21-50,9%) dos casos de chikungunya com manifestações cutâneas.

Os tipos de evolução difusa, crânio-caudal, centrífuga, centrípeta e acral foram observados nas frequências demonstradas na tabela 3.

Tabela 3: Frequência dos exantemas na chikungunya por tipo de evolução.

Tipo de evolução	Frequência de pacientes com exantema na chikungunya (n=37)
Difusa	29,7% (IC95%* 15,9-47%)
Crânio-caudal	27% (IC95%* 13,8-44,1%)
Centrífuga	18,9% (IC95%* 8-35,2%)
Centrípeta	13,5% (IC95%* 4,5-28,8%)
Acral	10,8% (IC95%* 3-25,4%)

*IC95% Intervalo de Confiança de 95%

Dentre os 43 pacientes incluídos segundo o critério presença de manifestações cutâneas, 73,8% (IC95% 58-86,1%) apresentaram prurido, sendo as frequências 37% (IC95% 19,4-57,6%), 44,4% (IC95% 25,5-64,7%) e 18,5% (IC95% 6,3-38,1%) correspondentes aos pacientes com prurido leve, moderado e intenso, respectivamente.

Conjuntivite foi observada em 20 indivíduos, representando 46,5% (IC95% 31,2-62,3%) dos casos de chikungunya, dentre os quais apenas 13 indivíduos souberam precisar a data do surgimento desse sinal, que variou de 7 dias antes a 4 dias depois da febre, com mediana de 1 dia depois do aparecimento do quadro febril. As frequências correspondentes à hiperemia conjuntival leve, moderada e intensa corresponderam respectivamente a 53,8% (IC95% 25,1-80,8%), 38,5% (IC95% 13,9-68,4%) e 7,7% (IC95% 0,2-36%) dos casos de conjuntivite.

A presença de edema articular foi observada em 70,5% (IC95% 54,8-83,2%) dos pacientes com chikungunya, predominantemente nas articulações das mãos, que corresponderam a 87,1% (IC95% 70,2-96,4%) dos casos de edema articular, incluindo metacarpo, interfalangeanas e punhos e nas articulações dos pés, que corresponderam a 67,7% (IC95% 48,6-83,3%), incluindo metatarso, interfalangeanas

e tornozelos. Edema dos joelhos, cotovelos e ombros foram observadas em três, dois e um paciente, respectivamente. Edema de face foi observado em 18,2% (IC95% 8,2-32,7%) dos casos. As frequências da intensidade do edema por região corporal afetada foram representadas na tabela 4.

Tabela 4: Frequências da intensidade do edema por região corporal afetada na chikungunya.

Região corporal	Frequência de pacientes com edema leve	Frequência de pacientes com edema moderado	Frequência de pacientes com edema intenso
Mão (n=24)	87,5% (IC95%* 67,6-97,3%)	12,5% (IC95%* 2,7-32,4%)	0
Pé (n=19)	57,9% (IC95%* 33,5-79,5%)	31,6% (IC95%* 12,6-56,6%)	10,5% (IC95%* 1,3-33,1%)
Face (n=8)	87,5% (IC95%* 47,3-99,7%)	12,5% (IC95%* 0,3-52,7%)	0

*IC95%-Intervalo de confiança de 95%

O acometimento mucoso oral ocorreu em 50% (IC95% 34,6-65,4%) dos casos da doença, manifestando-se por eritema difuso (enantema) e/ou presença de ulcerações rasas, de fundo amarelado e bordos eritematosos configurando aspecto aftóide, que estiveram presentes em respectivamente 36,4% (IC95% 22,4-52,2%) e 31,8% (IC95% 18,6-47,6%) dos pacientes com diagnóstico de chikungunya (Figuras 16 e 17). Cabe ressaltar que houve predomínio dos enantemas e das lesões aftóides de intensidade leve, com sintomas mínimos ou assintomáticos, que corresponderam a 54,5% (IC95% 23,4-83,3%) e a 57,1% (IC95% 18,4-90,1%) dos casos de enantema e lesões aftóides, respectivamente, não havendo pacientes com sintomas intensos que interferissem na ingestão alimentar. Dentre os 16 pacientes que apresentaram enantema, somente nove haviam percebido o sinal e puderam precisar a data do seu surgimento, que variou de 0 a 7 dias após o quadro febril, com mediana de 3 dias depois da febre e demais sintomas constitucionais.

Figura 16: Enantema e ulcerações rasas, de fundo amarelado e bordos eritematosos configurando aspecto aftoide na orofaringe de paciente com chikungunya.



Fonte Foto Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

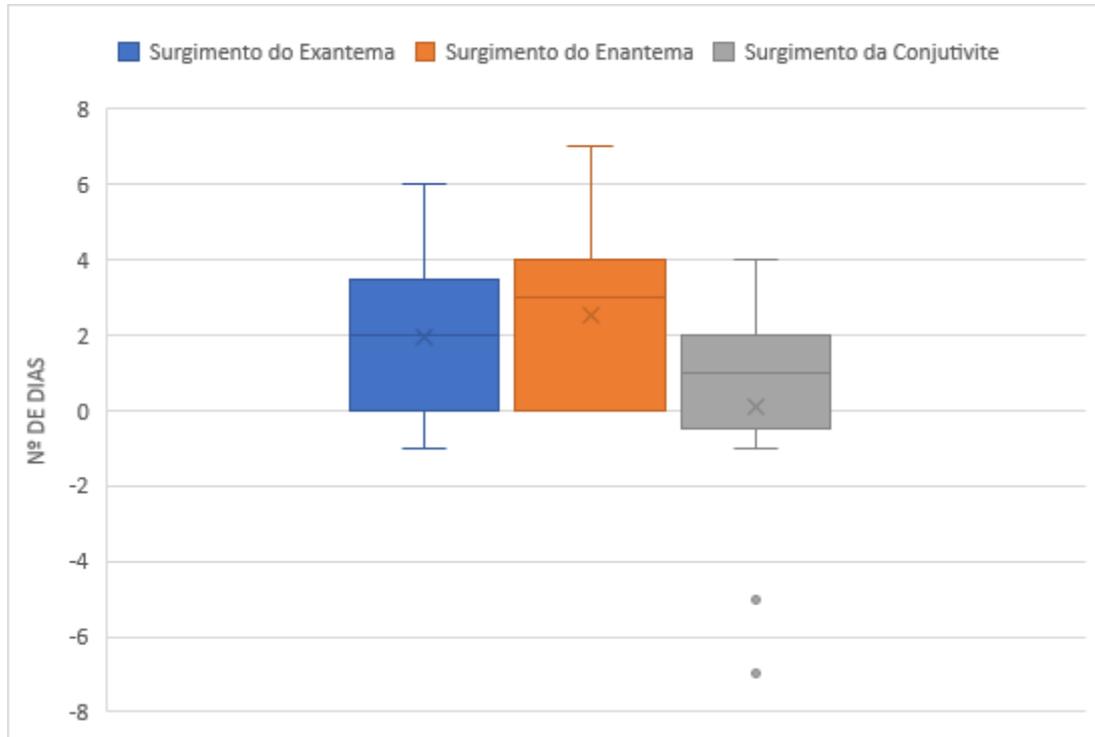
Figura 17: Ulcerações rasas, de fundo amarelado e bordos eritematosos configurando aspecto aftoide na mucosa labial inferior de paciente com chikungunya.



Fonte: Foto Dr Dayvison Francis Saraiva Freitas

O comparativo dos tempos de surgimento do exanema, do enantema e da conjuntivite encontra-se representado no gráfico 2.

Gráfico 2: Comparativo dos tempos de surgimento do exantema (n=40), do enantema (n=9) e da conjuntivite (n=13) nos pacientes com chikungunya. O dia 0 correspondeu ao início do quadro febril.



Coinfecções foram identificadas em sete pacientes, correspondendo a 8,75% dos casos suspeitos de arboviroses. Nos cinco pacientes diagnosticados com coinfecção pelos vírus dengue e chikungunya, observou-se exantema macular, sem púrpuras, de surgimento 1 a 4 dias após o início do quadro febril. Em dois pacientes, a intensidade do eritema foi classificada como leve, em dois casos como moderada e em um paciente o eritema foi considerado intenso. Nos dois pacientes diagnosticados com coinfecção pelos vírus zika e chikungunya, foram observados os tipos de exantema macular e máculo-papular morbiliforme, ambos de intensidade leve.

Um indivíduo do nosso estudo foi inicialmente diagnosticado com zika e, 30 dias depois, apresentou quadro confirmado de infecção por chikungunya. Nesse caso, observamos reação urticariforme, pruriginosa, exuberante, como manifestação cutânea de ambas as doenças virais (figuras 18 a e b).

Figuras 18 a e b: Lesões ponfosas eritemato-edematosas, arciformes, difusas, compatíveis com urticária em paciente que apresentou infecção por zika e, posteriormente, por chikungunya.

a



Fonte: Foto do autor

b



Fonte: Foto do autor

A impressão diagnóstica do dermatologista baseada apenas em critérios clínicos, epidemiológicos e dermatológicos em relação aos 80 pacientes incluídos inicialmente encontra-se representada na tabela 5. Se desconsiderarmos os pacientes não testados para chikungunya (n=7), as coinfeções (n=7) e o paciente que apresentou infecções sucessivas pelos vírus zika e chikungunya, pela dificuldade em avaliarmos erros e acertos, podemos afirmar que a sensibilidade, a especificidade e a acurácia da impressão do dermatologista no diagnóstico da chikungunya, foi de 77,3% (IC95% 62,2-88,5%), 42,9% (IC95% 21,6-66%) e 66,2% (IC95% 53,4-77,4%), respectivamente, a partir dos dados obtidos da tabela 6.

Tabela 5: Avaliação diagnóstica baseada em critérios clínico-epidemiológicos e dermatológicos dos 80 pacientes inicialmente incluídos no estudo.

Diagnóstico Laboratorial Final	Avaliação Diagnóstica Chikungunya	Avaliação Diagnóstica Zika	Avaliação Diagnóstica Dengue	Avaliação Diagnóstica Outra
Chikungunya (n=44)	34	4	4	2
Dengue (n=3)	0	3	0	0
Chikungunya + Dengue (n=5)	3	1	1	0
Zika depois Chikungunya (n=1)	1	0	0	0
Zika + Chikungunya (n=2)	2	0	0	0
Não testados para chikungunya (n=7)	3	1	2	1
Sem diagnóstico (n=18)	12	4	0	2

Tabela 6: Avaliação diagnóstica baseada em critérios clínico-epidemiológicos e dermatológicos em relação à chikungunya, desconsiderando as co-infecções, os pacientes não testados para chikungunya e o paciente com infecções sucessivas pelos vírus zika e chikungunya.

Diagnóstico Laboratorial Final	Avaliação Diagnóstica Chikungunya	Avaliação Diagnóstica Chikungunya (% e IC95%*)	Avaliação Diagnóstica Não-Chikungunya	Avaliação Diagnóstica Não-Chikungunya (% e IC95%*)
Chikungunya (n=44)	34	77,3% (62,2-88,5%)	10	22,7% (11,5-37,8%)
Não-Chikungunya (n=21)	12	57,1% (34-78,2%)	9	42,9% (21,8-66%)

*IC95%-Intervalo de confiança de 95%. Acurácia diagnóstica: 66,2% (IC95% 53,4-77,4%)

6 DISCUSSÃO

Pesquisas direcionadas às arboviroses ganharam crescente importância no Brasil, especialmente nas últimas décadas, com a introdução dos 4 sorotipos virais de dengue, da zika e da chikungunya. Apesar dessas doenças serem frequentemente responsáveis pela ocorrência de lesões cutaneomucosas, chama atenção a inexistência de trabalhos bem elaborados, com desenhos de estudos adequados sobre o tema.

O estudo em questão teve a pretensão de ajudar a preencher essa lacuna do conhecimento ao avaliar as manifestações dermatológicas da chikungunya em pacientes de nacionalidade brasileira. O período da pesquisa, compreendido entre abril de 2016 e junho de 2018, coincidiu com uma epidemia da doença no estado do Rio de Janeiro e no Brasil, de uma forma geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Entretanto, apenas os casos confirmados de chikungunya por métodos diagnósticos padrão (qRT-PCR e/ou sorologia) e os pacientes avaliados por médico especialista, dermatologista, foram analisados, o que limitou o tamanho amostral.

Embora a sensibilidade desses métodos diagnósticos seja elevada, principalmente quando associados, resultados falso-negativos podem ocorrer, indicando que é possível que doentes com chikungunya tenham persistido sem diagnóstico (JOHNSON; RUSSELL; GOODMAN, 2016; WANG et al., 2016). Além disso, em sete casos, não foram realizados testes sorológicos nem moleculares para a doença. Ressaltamos que, dentre os pacientes sem confirmação etiológica laboratorial (incluindo os indivíduos não testados para a chikungunya), a impressão diagnóstica do dermatologista baseada em dados clínicos, epidemiológicos e dermatológicos foi de chikungunya em 60% dos casos.

De outro modo, apesar de a especificidade dos métodos diagnósticos ser também elevada, é, ainda, possível que resultados falso-positivos decorram de reações sorológicas cruzadas. Recentemente, casos de infecção pelo vírus Mayaro ocorridas em 2016 foram retrospectivamente identificadas no município de Niterói (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, 2019). Esse vírus faz parte do mesmo complexo antigênico do vírus chikungunya e, por isso, elevadas taxas de reatividade cruzada podem ocorrer (ESPOSITO; FONSECA, 2017). Embora menos

frequentes, reações sorológicas cruzadas com os flavivírus dengue e zika também são possíveis (KAM et al., 2015; LANCIOTTI et al., 2008).

Estudos com foco nos aspectos dermatológicos da chikungunya são escassos na literatura e, na maioria das vezes, são baseados em casos suspeitos, sem confirmação diagnóstica laboratorial (BHAT et al., 2011; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009). Acreditamos que esse fato possa acarretar importante viés na interpretação dos resultados uma vez que as arboviroses podem coexistir.

Trabalhos indianos sugerem haver um amplo espectro de manifestações cutaneomucosas relacionadas à doença (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; BHAT et al., 2011; BORGHERINI et al., 2007; HOCHEDÉZ et al., 2006; INAMADAR, 2008; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RIYAZ et al., 2010). No entanto, é difícil extrapolar esses achados para a nossa realidade tendo em vista as diferenças no perfil genético das duas populações, inclusive quanto ao fototipo cutâneo. Além disso, não sabemos ao certo se diferentes genótipos virais podem estar relacionados a diferentes manifestações clínico-dermatológicas. No Brasil, os genótipos asiáticos e ECSA foram identificados circulando simultaneamente desde a introdução da chikungunya no país em 2014 (NUNES et al., 2015).

Em concordância com a maioria das publicações, os exantemas macular e máculo-papular foram as manifestações cutâneas mais frequentemente observadas, o que pode, em parte, ser justificado pelo fato de os pacientes terem sido avaliados durante a fase febril da chikungunya (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; BHAT et al., 2011; BORGHERINI et al., 2007; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RIYAZ et al., 2010). A classificação dos eritemas segundo a intensidade (leve, moderado e intenso), nos permitiu, ainda, observar uma tendência à maior intensidade do exantema máculo-papular morbiliforme quando comparado com os exantemas macular e máculo-papular escarlatiniforme.

Embora haja uma certa subjetividade na avaliação dos padrões de exantema máculo-papular (especialmente na distinção entre os tipos morbiliforme e escarlatiniforme) e a reprodutibilidade entre os examinadores não tenha sido testada, o estudo buscou minimizar erros de classificação através da padronização prévia de conceitos. Não é do nosso conhecimento a descrição anterior do exantema máculo-papular escarlatiniforme como parte do espectro de manifestações dermatológicas da chikungunya, podendo o reconhecimento desse padrão estar relacionado a avaliação dos pacientes por médicos especialistas, dermatologistas.

O exantema fotossensível é reportado como manifestação infrequente na chikungunya. Riyaz et al. identificaram esse tipo de apresentação em 1,86% dos pacientes analisados (2010). No nosso trabalho, observamos 9,3% (IC95% 2,6-22,1%) dos casos da doença com padrão de fotossensibilidade, o qual não é descrito na dengue nem na zika.

Acreditamos, portanto, que a presença de exantema em áreas fotoexpostas possa ser superior ao reportado na literatura e favoreça o diagnóstico de chikungunya em detrimento das outras viroses exantemáticas. De outro modo, a diferenciação com as reações fotoalérgicas e fototóxicas, especialmente por uso de medicamentos indicados nas doenças febris agudas, como os anti-inflamatórios não esteroidais e antibióticos, pode ser difícil (ENSINA et al., 2009).

O *flushing* facial manifesta-se clinicamente por rubor temporário na região da face e é secundário ao aumento do fluxo sanguíneo local. Pode ser idiopático ou estar relacionado a inúmeras doenças sistêmicas, fármacos e alimentos (QURESHI; FRIEDMAN, 2019; ZHANG, 2017). É classicamente descrito na fase precoce da dengue, entretanto, já foi relatado na chikungunya, surgindo principalmente nos primeiros dois dias de doença e com duração aproximada de 24 horas (MORRISON, 1979). Bhat et al. identificaram sete dos 75 casos analisados de chikungunya com *flushing* facial (2011) e nós observamos um paciente com essa apresentação.

Nossos achados reforçam a hipótese de que a chikungunya faça parte do diagnóstico diferencial de pacientes com *flushing* facial, principalmente quando de início súbito e associado a febre e artralgia.

Hiperpigmentações, tanto de surgimento “de novo” como sequelas de lesões inflamatórias prévias, são reportadas frequentemente na chikungunya, no entanto, apenas um caso de hiperpigmentação pós-exantema macular foi identificado no nosso estudo (INAMADAR et al., 2008; SEETHARAM; SRIDEVI; VIDYASAGAR, 2012). Inamadar et al. evidenciaram preponderância da pigmentação macular marrom-enebecida na região centro-facial, seguida da pigmentação difusa de cor ardósica acometendo a face, os pavilhões auriculares e as extremidades do corpo. Hiperchromia de aspecto flagelado também foi descrita pelo mesmo autor (2008).

Segundo o Ministério da Saúde, hiperpigmentação por fotossensibilidade é manifestação atípica da doença. Não sabemos, ao certo, contudo, se esse termo faz referência ao exantema fotossensível em si, à hiperchromia pós-inflamatória

secundária a exantema com padrão de fotossensibilidade ou à hiperpigmentação “de novo” em áreas fotoexpostas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A menor incidência de hiperpigmentações na nossa casuística em relação à literatura pode ser justificada pela falta de seguimento dos pacientes após a fase aguda da doença, uma vez que estas manifestações são frequentemente observadas nas fases mais tardias. Outra possível explicação é a discrepância existente entre os fototipos dos pacientes analisados e os indianos. Hiperpigmentações são sabidamente relacionadas ao fototipo cutâneo, sendo mais frequentes em indivíduos com fototipos mais elevados. Os indianos são, em geral, classificados como fototipo V de Fitzpatrick, enquanto nos pacientes por nós analisados, houve predomínio de brancos (51,9%) e pardos (30,8%) que correspondem aos fototipos I-IV de Fitzpatrick.

Embora a face tenha sido acometida em 46,5% (IC95% 31,2-62,3%) dos casos de chikungunya, eritema localizado no nariz, de forma isolada, ocorreu em um paciente, sugerindo que a doença possa ter predileção pela região nasal conforme já identificado em estudos anteriores conduzidos por Ryiaz et al. (2010) e por Inamadar et al. (2008). A presença de lesões eritemato-descamativas em áreas seboreicas pode ser confundida com dermatite seboreica, conforme observado por Kumar et al. em um paciente, correspondendo a 0,8% dos casos de chikungunya analisados pelo autor (2017).

Tendo em vista o potencial de os eritemas evoluírem com hiperpigmentações pós-inflamatórias, principalmente em pacientes com fototipos mais elevados, a ocorrência de eritema na região nasal pode justificar as elevadas frequências de pigmentação nasal observadas em estudos indianos (INAMADAR et al., 2008; KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010). Ryiaz et al. evidenciaram 32% dos pacientes com pigmentação nasal e sugerem o termo “*chick sign*” para esse sinal característico que pode, inclusive, auxiliar no diagnóstico retrospectivo da doença (2010).

Os mesmos autores também descrevem a ocorrência de eritema e edema sobre cicatrizes preexistentes e estrias (KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010). De forma semelhante, observamos a presença de lesões máculo-papulares sobre estrias antigas, sugerindo haver relação entre a chikungunya e a ocorrência do fenômeno isotópico de Wolf. Este termo se aplica ao surgimento de uma doença e/ou lesão cutânea no mesmo local onde existia outra doença, não relacionada e já curada.

Pápulas, vesículas e urticária são apresentações menos frequentes da doença e foram identificadas no nosso estudo, cada uma em um paciente (KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010).

A faixa etária pediátrica representa um grupo de alto risco para manifestações atípicas e graves da chikungunya (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A ocorrência de lesões vesicobolhosas é mais frequente em crianças e geralmente tem predileção pelas extremidades do corpo, sendo difícil a diferenciação com a síndrome de Gianotti Crosti e com a varicela (RYIAZ et al., 2010). Seetharam, Sridevi e Vidyasagar, evidenciaram esse tipo de manifestação cutânea em 16 de 52 crianças analisadas, representando 30,8% dos casos (2012).

Formas vesicobolhosas graves com necessidade de hospitalização e trocas de curativos sob anestesia geral são descritas (ROBIN et al., 2010), assim como bolhas acompanhadas de púrpuras, acrocianose, lesões necróticas e descamação, simulando a síndrome de Stevens Jhonson e a Necrólise Epidérmica Tóxica (GARG et al., 2018; RIYAZ et al., 2010).

O presente estudo não compreendeu indivíduos de faixa etária pediátrica, o que pode ter justificado a baixa incidência de lesões vesicobolhosas. De forma peculiar, observamos lesões vesiculares agrupadas sobre base eritematosa, disseminadas, simulando varicela e erupção variceliforme de Kaposi, em indivíduo adulto, sem outros comemorativos de doença grave.

Apesar de as lesões purpúricas serem classicamente reportadas na dengue, principalmente nas formas graves da doença, também é descrita a sua ocorrência na zika e na chikungunya (HUY et al., 2013). Chen et al descreve a presença de petéquias em 14,6% dos pacientes com dengue (2018), enquanto Dobson e Levell identificaram lesões petequiais nos membros inferiores de 11% dos pacientes com zika (2019). Na chikungunya, são descritas púrpuras planas, por extravasamento de hemácias, e as púrpuras palpáveis, com vasculite à histopatologia (BHAT et al., 2011; INAMADAR et al., 2008; RYIAZ et al., 2010; TORRES et al., 2014). Lesões purpúricas extensas podem, ainda, ser indicativas de formas graves da chikungunya (TORRES et al., 2014). No nosso trabalho, entretanto, observamos somente púrpuras planas e petéquias, localizadas nos membros inferiores, em três pacientes, correspondendo a 6,8% (IC95% 1,4-18,7%) dos indivíduos com a doença.

Casos de alopecia são relatados durante a fase crônica da chikungunya, ou ainda, meses após a resolução dos sintomas, provavelmente em decorrência de

eflúvio telógeno ou resposta de auto-imunidade induzida pelo vírus (MORO et al., 2012; VAN AALST et al., 2017). A falta de seguimento dermatológico dos pacientes do nosso estudo ao longo das fases tardias da doença não nos permitiu incluir indivíduos com esse tipo de apresentação.

Sabemos da capacidade que a chikungunya tem de agravar ou desencadear doenças auto-imunes ou inflamatórias, tais como psoríase, lúpus, artrite reumatoide e/ou reações hansênicas, porém esses achados também não tiveram representatividade na nossa amostra (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PRASHANT et al., 2009; RYIAZ et al., 2010). A sobreposição das manifestações clínicas e dermatológicas destas doenças com a chikungunya representa um desafio para o clínico e o dermatologista na condução e na elucidação diagnóstica destes casos.

Dos 44 pacientes com chikungunya, 40 souberam precisar as datas do surgimento do exantema e do início do quadro febril, sendo os percentuais 5%, 22,5% e 72,5% correspondentes, respectivamente, aos casos em que o exantema precedeu, coincidiu e sucedeu o início da febre e demais sintomas constitucionais. De forma semelhante ao reportado pela literatura, a mediana do tempo de surgimento das manifestações cutâneas foi de 2 dias depois do início do quadro febril (KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al., 2010; STAIKOWSKY et al., 2009).

Cabe salientar que, em comparação com a chikungunya, os exantemas tendem a ser mais precoces na zika, surgindo normalmente nas primeiras 24-48 horas do início da febre, podendo, ainda, ocorrer na ausência de sintomas constitucionais (BRASIL et al., 2016; FARAHNIK et al., 2016; HE A et al., 2017). De outro modo, as manifestações cutâneas da dengue tendem a ser mais tardias, aparecendo 3 a 6 dias após o início do quadro febril (CHADWICK et al., 2006; HASAN et al., 2016).

O acometimento das regiões palmo-plantares é descritos na chikungunya, assim como eritema e edema dos pavilhões auriculares (KUMAR et al., 2017; RYIAZ et al 2010; TINI; REZZA, 2018). Os achados do presente estudo reforçam a hipótese de que a doença tenha predileção por esses sítios, especialmente as palmas, que foram acometidas em 33,3% (IC95% 19,6-49,5%) dos pacientes analisados, enquanto as plantas e os pavilhões auriculares foram envolvidos em respectivamente 11,9% (IC95% 4-25,6%) e 9,5% (IC95% 2,7-22,6%) dos casos. Ressaltamos que o achado de eritma nas orelhas não foi acompanhado de edema, diferente do que é reportado na literatura.

Embora a frequência do acometimento palmo-plantar seja também elevada na zika, esse achado é infrequente na dengue e nas farmacodermias não-complicadas (HE A et al., 2017; THOMAS et al., 2010). Vale ressaltar, ainda, que o envolvimento dos pavilhões auriculares não é achado comum nas viroses exantemáticas nem nas farmacodermias, podendo o exame dermatológico, com atenção direcionada aos sítios corporais especiais, auxiliar no diagnóstico clínico diferencial.

De forma geral, os exantemas na chikungunya são reportados como de evolução centrífuga e extensão ampla (INAMADAR et al., 2008). No presente estudo, entretanto, notamos proporções semelhantes de exantemas localizados (34,9% IC95% 21-50,9%), moderadamente extensos (30,2% IC95% 17,2-46,1%) e extensos (34,9% IC95% 21-50,9%). É possível que exantemas localizados ou considerados leves passem despercebidos durante uma avaliação mais superficial ou não padronizada. Nessa hipótese, somente as manifestações mais extensas de exantema seriam reportadas.

No nosso trabalho, observamos, ainda, diferentes tipos de evolução dos exantemas, incluindo as formas de disseminação difusa (29,7% IC95% 15,9-47%), crânio-caudal (27% IC95% 13,8-44,1%), centrífuga (18,9% IC95% 8-35,2%), centrípeta (13,5% IC95% 4,5-28,8%) e acral (10,8% IC95% 3-25,4%), com predomínio da primeira, embora com grande sobreposição dos intervalos de confiança. Apesar de diferentes formas de disseminação do exantema serem também reportadas na zika, a maioria das viroses exantemáticas (como o sarampo e a rubéola), assim como a escarlatina tendem a evoluir no sentido crânio-caudal, o que pode auxiliar na diferenciação clínica dessas doenças febris agudas (DOBSON; LEVELL, 2019; HE A et al., 2017; SILVA et al., 2012).

A ocorrência de prurido sem lesões cutâneas é mais frequente nas fases subaguda e crônica, sendo rara a sua descrição na fase aguda da chikungunya (CUNHA et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Cunha et al relatou prurido intenso e generalizado, sem lesões de pele, como uma das manifestações precoces da doença em paciente afro-americana (2016). Ressaltamos, entretanto, que em indivíduos com fototipos cutâneos elevados (V e VI de Fitzpatrick), a presença de exantema pode passar despercebida.

No nosso trabalho, identificamos um paciente, pardo, com prurido sem outras manifestações dermatológicas durante a fase aguda da chikungunya, indicando que o sintoma pode ocorrer precocemente e de forma isolada.

Em relação aos indivíduos incluídos no estudo pela presença de lesões cutâneas, observamos 73,8% (IC95% 58-86,1%) dos casos apresentando prurido. Tal proporção é superior à encontrada na maioria dos trabalhos realizados em chikungunya e assemelha-se a de estudos em pacientes infectados pelo vírus zika (BRASIL et al., 2016). A elevada frequência de prurido que nós identificamos sugere que a presença do sintoma não seja um bom parâmetro para diferenciar as arboviroses zika e chikungunya e favoreça o diagnóstico delas em detrimento de outras viroses exantemáticas como a dengue e o sarampo (CHADWICK et al., 2006; SILVA et al., 2012). O prurido na dengue é descrito em cerca de 30% dos casos (DAUMAS et al., 2013). Entretanto, Azfar et al. identificaram esse sintoma em 69,2% dos pacientes analisados com esse diagnóstico, indicando haver controvérsias na literatura acerca do tema (2012).

De forma semelhante, observamos um percentual de pacientes com conjuntivite superior ao reportado na literatura. Enquanto Ryiaz et al. e Kannan et al. identificaram este sinal em 8,64% (2010) e em 7,6% (2009), respectivamente dos casos de chikungunya, nós pudemos perceber algum grau de hiperemia conjuntival em 46,5% (IC95% 31,2-62,3%) dos pacientes analisados. Na maioria dos casos, a conjuntivite foi assintomática ou oligossintomática e classificada como de intensidade leve (53,8% IC95% 25,1-80,8%), sendo pouco frequentes os casos de hiperemia conjuntival intensa (7,7% IC95% 0,2-36%). Dentre os 20 pacientes com conjuntivite, apenas 13 haviam percebido o sinal e puderam informar com exatidão o dia do seu surgimento, demonstrando que a hiperemia conjuntival leve e assintomática pode passar despercebida pelo próprio paciente e, possivelmente, também ao exame clínico.

Nas infecções pelo vírus zika, esse achado é ainda mais frequente, sendo descrito em 69,8% dos doentes por Colombo et al. (2018), enquanto na dengue, a conjuntivite foi identificada em 55,9% dos pacientes em estudo conduzido por Daumas et al (2013). Nas farmacodermias, contudo, esse sinal normalmente não está presente, indicando que o exame cuidadoso da conjuntiva pode auxiliar na diferenciação clínica entre as arboviroses e as reações medicamentosas, embora não tenha grande valor na distinção entre a dengue, a zika e a chikungunya (YAN et al., 2018).

Edema articular foi identificado em 31,8% dos pacientes analisados por Borgherini et al, com predomínio do acometimento dos tornozelos, seguido pelas

articulações do metacarpo, metatarso e punhos (2007). Diferente da frequência reportada na literatura, observamos 70,5% (IC95% 54,8-83,2%) dos pacientes com edema articular, sendo as localizações mais frequentes as articulações das mãos (metacarpo, interfalangeanas e punhos) e dos pés (metatarso, interfalangeanas e tornozelos).

Cabe ressaltar que o edema periarticular descrito na zika tem características semelhantes ao da chikungunya, sendo também doloroso e com predileção pelas mesmas localizações (DERRINGTON et al., 2016). Por este motivo, acreditamos que a presença de edema de mãos e pés em vigência de doença febril aguda favoreça o diagnóstico de zika ou chikungunya, principalmente quando há acometimento pelo exantema das regiões palmo-plantares e prurido associado.

Além do edema articular, o edema da face também é descrito na chikungunya, podendo, ainda, indicar, segundo alguns autores, doença de pior prognóstico (TORRES et al., 2014). No nosso estudo, encontramos elevada frequência de edema facial 18,2% (IC95% 8,2-32,7%) sem, no entanto, percebermos outros comemorativos de doença grave.

O acometimento mucoso oral é relatado em cerca de 15% dos pacientes com diagnóstico de chikungunya (BANDYOPADHYAY; GHOSH, 2008; KANNAN et al., 2009; KUMAR et al., 2017; PRASHANT et al., 2009; RYIAZ et al., 2010). Nosso estudo, entretanto, demonstrou a presença de enantema e/ou lesões aftoides orais em 50% (IC95% 34,6-65,4%) dos casos, com predomínio das manifestações de intensidade leve. Dos 16 pacientes com enantema, apenas nove eram sintomáticos e souberam informar a data do surgimento deste sinal. Ressaltamos, dessa forma, a importância do exame clínico direcionado à cavidade oral, mesmo na ausência de sintoma nos pacientes com suspeita clínica da doença.

Estima-se que na dengue o envolvimento mucoso ocorra em 15-30% dos pacientes, sendo descritas vesículas, bolhas hemorrágicas, lesões com aspecto rugoso e amarronzado na mucosa bucal, sangramento da gengiva e da língua, petéquias, púrpuras e equimoses (HASAN et al., 2016; CHADWICK et al., 2006). Na zika, petéquias no palato são características (DERRINGTON et al., 2016).

Embora López-Gómez et al. descrevam a ocorrência de úlcera aftosa na região genital em paciente com diagnóstico de dengue, não é do nosso conhecimento a ocorrência de lesões com esse aspecto na cavidade oral de pacientes com a doença (2004). Na zika, a presença de lesões aftoides na cavidade oral é considerada rara /

atípica, indicando que esse achado seja sugestivo do diagnóstico de chikungunya (2004).

Ulcerações aftoides na região genital, assim como na virilha, na bolsa escrotal e nas axilas são também relatadas nas infecções por chikungunya, porém esses achados não tiveram representatividade na nossa amostra (INAMADAR et al., 2008).

Apesar das limitações do nosso estudo e do reduzido número de pacientes que souberam precisar a data do surgimento dos sinais e sintomas da doença, pudemos observar uma ordem cronológica ao compararmos as medianas do tempo de surgimento da conjuntivite, do exantema e do enantema em relação ao início do quadro febril, que corresponderam respectivamente a 1, 2 e 3 dias depois da febre. Esse achado, se futuramente confirmado por estudos com maior força de evidência, pode auxiliar na compreensão da história natural da doença e, conseqüentemente, no diagnóstico clínico diferencial com outras viroses exantemáticas e com as farmacodermias.

Coinfecções são comuns em períodos de elevada transmissibilidade concomitante de arbovírus (DE SOUZA COSTA et al., 2019; SILVA et al., 2018; SILVA et al., 2019). Silva et al reportou 9,3% de coinfecções por arbovírus em pacientes com doenças febris agudas durante o período de setembro de 2014 a julho de 2016, em Salvador, Brasil (2019). De forma semelhante, identificamos 8,75% de coinfecções e um caso de infecção sucessiva pelos vírus zika e chikungunya, ocorridos no ano 2016. Não foram observados indícios de possíveis efeitos sinérgicos das manifestações cutâneas nas coinfecções, sendo o exantema classificado como de intensidade leve na maioria dos casos.

Com relação à impressão diagnóstica do dermatologista baseada apenas em critérios clínicos e dermatológicos, pode-se afirmar que a sua baixa especificidade no diagnóstico da chikungunya (42,9% IC95% 21,8-66%) e a elevada taxa de falso-positivos (57,1% IC95% 34-78,2%) está de acordo com o observado em outros estudos e reforça, ainda mais, a importância de trabalhos direcionados aos aspectos clínico-dermatológicos das arboviroses (ARELLANO-ESTRADA et al., 2018). A interpretação desses achados, no entanto, encontra-se prejudicada tendo em vista o reduzido número de pacientes com diagnósticos distintos e a possível tendência maior de o médico dermatologista pensar no diagnóstico de chikungunya diante de uma epidemia dessa doença.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo descreve as manifestações cutâneas e mucosas encontradas na fase aguda da chikungunya e, em associação com os achados da literatura, indica a existência de padrões dermatológicos sugestivos da doença tais como a reação de fotossensibilidade, a ocorrência do fenômeno isotópico de Wolf e o acometimento de sítios corporais especiais como a região nasal, os pavilhões auriculares e a cavidade oral, com enantema e ulcerações aftoides pouco sintomáticas ou assintomáticas. De forma semelhante ao que ocorre nas infecções por zika, foram observados, ainda, na chikungunya, elevada frequência de prurido associado ao exantema, acometimento das regiões palmo-plantares e edema de mãos e pés.

Embora a avaliação clínico-dermatológica tenha demonstrado boa acurácia no diagnóstico da chikungunya, elevadas taxas de falso-positivos foram observadas, demonstrando que, até o momento, faltam critérios que sejam específicos para essa arbovirose.

A despeito das limitações impostas pelo desenho de estudo e pelo tamanho amostral, esse é o primeiro trabalho brasileiro conduzido por dermatologistas com foco nas manifestações cutaneomucosas da chikungunya. Modelos futuros, que utilizem variáveis clínicas e dermatológicas e com maior força de evidência podem resultar na identificação de preditores clínicos que, associada ou isoladamente, sugiram o diagnóstico da chikungunya em detrimento das outras doenças febris agudas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARELLANO-ESTRADA, J. L. et al. Effectiveness of the clinical diagnosis of arbovirosis (dengue, Zika and chikungunya) in the Tijuana BC Mexico Jurisdiction, 2015-2016. **Salud Pública de México**, v. 60, n. 4, p. 384-5. 2018.
- AZFAR, N. A. et al. Cutaneous manifestations in patients of dengue fever. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**, v. 22, n. 4, p. 320-324. 2012.
- BANDYOPADHYAY, D.; GHOSH, S. K. Mucocutaneous features of Chikungunya fever: a study from an outbreak in West Bengal, India. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 11, p. 1148-52, november. 2008.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: Histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde. Brasília**, v. 16, n. 2, p. 113-8, junho. 2007.
- BRASIL, P. et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, abril. 2016.
- BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-34. 2016.
- BHAT, R. M. et al. Mucocutaneous manifestations of chikungunya fever: a study from na epidemic in coastal karnataka. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 3, p. 290-4. 2011.
- BHATNAGAR, J. et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 405-14, march. 2017.
- BORGHERINI, G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 11, p. 1401-7, june. 2007.
- CAGLIOTI, C. et al. Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiologica**, v. 36, n. 3, p. 211-27, july. 2013.
- CARDOSO, C. W. et al. Outbreak of exanthematous illness associated with zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, p. 2274-6. 2015.
- CHADWICK, D. et al. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. **Journal of Clinical Virology**, v. 35, p. 147-153. 2006.
- CHEN, C. H. et al. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children.

Journal of Microbiology, Immunology and Infection, v. 51, n. 5, p. 614-20, october. 2018.

COLOMBO, T. E. et al. Clinical, laboratory and virological data from suspected ZIKV patients in an endemic arbovirus area. **Journal of Clinical Virology**, v. 96, p. 20-25, november. 2017.

CUNHA, B. A.; LEONICHEV, V. B.; RAZZA, M. Chikungunya fever presenting with protracted severe pruritus. **IDCases**, v. 6, p. 29-30. 2016.

CUNHA, R. V. D.; TRINTA, K. S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, p. 523-31. 2017.

DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. 2017.

DAUMAS, R. P. et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illness a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 77, february. 2013.

DELATTE, H. et al. Aedes albopictus, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. **Parasite**, v. 15, n. 1, p. 3-13. 2008.

DERRINGTON, S. M. et al. Mucocutaneous Findings and Course in an Adult With Zika Virus Infection. **JAMA Dermatology**, v. 152, n. 6, p. 691-693, Jun. 2016.

DE SOUZA, T. M. A. et al. Following in the Footsteps of the Chikungunya Virus in Brazil: The First Autochthonous Cases in Amapá in 2014 and Its Emergence in Rio de Janeiro during 2016. **Viruses**, v. 10, n. 11, p. 623. 2018.

DE SOUZA COSTA, M. C. et al. Arbovirus investigation in patients from Mato Grosso during Zika and Chikungunya virus introduction in Brazil, 2015-2016. **Acta Tropica**, v. 190, p. 395-402, february. 2019.

DOBSON, J. S.; LEVELL, N. J. Spotting Zika spots: descriptive features of the rash used in 66 published cases. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 44, n. 1, p. 4-12, january. 2019

ENSINA, L. F. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 2, p. 42-7. 2009.

ESPOSITO, D. L. A.; FONSECA, B. A. L. D. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 540-44. 2017.

FARAHNIK, B. et al. Cutaneous manifestations of the Zika virus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 6, p. 1286-1287, Jun. 2016.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika Virus in the Americas-Yet Another Arbovirus Threat. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, p. 601-604. 2016.

GARG, T. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like cutaneous presentation of chikungunya fever: A case series. **Pediatric Dermatology**, v. 35, n. 3, p. 392-96, may. 2018.

GOMES, D. R.; SERRA, M. C., PELLON, M. A. **Tratado de Queimaduras**: um guia prático. São. José, SC: Revinter, 1997.

GUBLER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? Comparative Immunology, **Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 319-30. 2004.

GUILHERME, J. M. et al. Seroprevalence of five arboviruses in Zebu cattle in the Central African Republic. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 1, p. 31-3. 1996.

GUNATHILAKA, N. et al. Oviposition preferences of dengue vectors; *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Sri Lanka under laboratory settings. **Bulletin of Entomological Research**, v. 108, n. 4, p. 442-50. 2018.

HASAN, S. et al. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. **Journal of International Society of Preventive Community Dentistry**, v.6, n. 1, p. 1-6, jan-fev. 2016.

HE, A. et al. The Emerging Zika Virus Threat: A Guide for Dermatologists. **The American Journal of Clinical Dermatology**, v. 18, n. 2, p. 231-6, 2017.

HOCHEDÉZ, P. et al. Chikungunya Infection in travelers. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, p. 1565-7. 2006.

HUY, N. T. et al. Development of clinical decision rules to predict recurrent shock in dengue. **Critical Care**, v. 17, n. 6, p. R280. 2013.

INAMADAR, A. C. et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 2, p. 154-9, february. 2008.

ITODA et al. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. **The American Journal of the American Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 3, p. 470-4, 2006.

JOHNSON, B. W.; RUSSELL B. J.; GOODMAN, C. H. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, suppl 5, p. S471-S474. 2016.

JUPP, P. G.; MCINTOSH, B. M. *Aedes furcifer* and other mosquitoes as vectors of chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 6, n. 3, p. 415-20. 1990.

KAM et al. Sero-prevalence and cross-reactivity of chikungunya virus specific anti-E2EP3 antibodies in arbovirus-infected patients. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 1, p. e3445. 2015.

KANNAN, M. et al. A study on Chikungunya outbreak during 2007 in Kerala South India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 129, p. 311-5. 2009.

KINDHAUSER, M. K. e al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675-86C, september. 2016.

KOTSAKIOZI, P. et al. Tracking the return of *Aedes aegyptii* to Brazil, the major vector of the dengue, chikungunya and Zika viruses. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, p. 0005653, july. 2017.

KRAEMER, M. U. et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **Elife**, v. 30, n. 4, p. e08347. 2015.

KRAEMER, M. U. G. et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854-63. 2019.

KUMAR, R. et al. Cutaneous Manifestations of Chikungunya Fever: Observations from an Outbreak at a Tertiary Care Hospital in Southeast Rajasthan, India. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 8, n. 5, p. 336-42, 2017.

LAM, S. K. et al. Chikungunya infection--an emerging disease in Malaysia. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 32, n. 3, p. 447-51. 2001.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and Serological Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, Colorado, v. 14, n. 8, august. 2008.

LANCIOTTI, R. S. et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 545-51, march. 1992.

LENGLET, Y. et al. Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 35, n. 6, p. 578-83, october. 2006.

LEPARC-GOFFART, I. et al. Chikungunya in the Americas. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 514, February. 2014.

LÓPEZ-GÓMEZ, M. et al. Genital aphthous ulcers in a case of foreign dengue. **Revista Clínica Española**, v. 204, n. 8, p. 441. 2004.

LUMSDEN, W. H. R. An Epidemic of Virus Disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53 II. General description and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 33-57. 1995.

MAGALHAES, T. et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 11, november. 2017.

MARQUES, C.; D.; L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 421-37, 2017.

MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 438-51, 2017.

MCINTOSH, B. M. Susceptibility of some African wild rodents to infection with various arthropod-borne viruses. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 1, p. 63-8-. 1961.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v. 46, n. 36, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Chikungunya: manejo clínico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 30 de 2018**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v. 49, n. 34, agosto. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA)**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v. 50, n. 13, abril. 2019.

MOORE, C. G. et al. Aedes aegypti in Puerto Rico: environmental determinants of larval abundance and relation to dengue virus transmission. **The American Journal of Medicine and Hygiene**, v. 27, n. 6, p. 1225-31. 1978.

MORRISON, J. G. Chikungunya fever. **International Journal of Dermatology**, v. 18, n. 8, p. 628-9, october. 1979.

MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 165-72, august. 2012.

MUÑOZ, C. M. et al. Atypical mucocutaneous manifestations in neonates and infants with chikungunya fever in the municipalities of Cúcuta, Los Patios and Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. **Biomedica**, v. 36, n. 3, p. 368-77, september. 2016.

NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 925-6, outubro. 2001.

NUNES, M. R. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine, Brasil**, v. 13, p. 102, abril. 2015.

PAHO. The feasibility of eradicating *Aedes aegypti* in the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 1, p. 69-72. 1997.

PANIZ-MONDOLFI, A. E. et al. Cutaneous features of Zika virus infection: a clinicopathological overview. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 44, n. 1, p. 13-19, january. 2019.

PAKRAN, J. et al. Purpuric macules with vesiculobullous lesions: a novel manifestation of Chikungunya. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 1, p. 61-9, january. 2011.

PANCETTI, F. G. et al. Twenty-eight years of *Aedes albopictus* in Brazil: a rationale to maintain active entomological and epidemiological surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 87-9. 2015.

PEREZ, F. et al. The decline of dengue in the Americas in 2017: discussion of multiple hypotheses. **Tropical Medicine and International Health**, v. 24, n. 4, p. 442-53. 2019.

PRASHANT, S. et al. Cutaneous manifestations in patients suspected of chikungunya disease. **Indian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 2, p. 128-31. 2009.

PONLAWAT, A.; HARRINGTON, L. C. Blood feeding patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Thailand. **Journal of Medical Entomology**, v. 42, n. 5, p. 844-9. 2005.

QURESHI, A. A.; FRIEDMAN, A. J. A Review of the Dermatologic Symptoms of Idiopathic Mast Cell Activation Syndrome. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 162-8, february. 2019.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 2, p. 89-96, February. 2010.

RICHARD, P.; OULDAMAR, K. From donor to recipient: transfusion chain specificities in the French ultra-marine areas. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 20, n. 2, p. 59-67, may. 2013.

RIYAZ, N. et al. Cutaneous manifestations of chikungunya during a recent epidemic in Calicut, north Kerala, south India. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 76, n. 6, p. 671-6, 2010.

ROBILLARD, P. Y. et al. Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. **La Presse Médicale**, v. 35, p. 785-8. 2006.

ROBIN, S. et al. Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 169, n. 1, p. 67-72. 2010.

SEETHARAM, K. A.; SRIDEVI, K.; VIDYASAGAR, P. Cutaneous manifestations of chikungunya fever. **Indian Pediatrics Journal**, v. 49, n. 1, p. 51-3, january. 2012.

SILVA, J. A. et al. Abordagem Diagnóstica das Doenças Exantemáticas na Infância. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 1, n. 1, p. 10-9. 2012.

SILVA, M. M. O. et al. Concomitant Transmission of Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses in Brazil: Clinical and Epidemiological Findings From Surveillance for Acute Febrile Illness. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 8, p. 1353-9. 2019.

SILVA, N. M. et al. Vigilância de chikungunya en Brasil: desafios en el contexto de la Salud Pública. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 3, 2018. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000300003>

SISSOKO, D. et al. Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: a population-based survey. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 8, p. e3066, august. 2008.

SERRA et al. Mayaro virus and dengue virus 1 and 4 natural infection in culicids from Cuiabá, state of Mato Grosso, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 20-9. 2016.

SOUZA, T. M. L. et al. Emergence of the East-Central-South-African genotype of Chikungunya virus in Brazil and the city of Rio de Janeiro may have occurred years before surveillance detection. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 2760, february. 2019.

STAIKOWSKY, F. et al. Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Réunion during the 2005–2006 Outbreak. **Plos One**, v. 4, n. 10, p. e7603. 2009.

TABACHNICK, W. J. Evolutionary genetics and insect borne disease. The yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. **American Entomologist**, v. 37, p. 14-24. 1991.

TEMPORAO, J. G. et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerging Infectious Disease**, v. 17, n. 5, p. 938-40. 2011.

THOMAS, E. A.; JOHN, M.; KANISH, B. Mucocutaneous manifestations of Dengue fever. **Indian Journal of Dermatology**, v. 55, v. 1, p. 79-85. 2010.

TINI, M. L.; REZZA, G. Morbilliform skin rash with prominent involvement of the palms in Chikungunya fever. **IDCases**, v.13, p. 4. 2018.

TOMASELLO, D. SCHLAGENHAUF, P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 11, n. 5, p. 274-84. 2013.

TORRES, J.; R. et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. **IDCases**. v. 2, n. 1, p. 6-10, december. 2014.

TSETSARKIN, K. A.; VANLANDINGHAM, D. L.; MCGEE, C. E. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. **PLOS Pathogens**, v. 3, n.12, p. e201, december. 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. (30 DE 05 DE 2019). UFRJ detecta vírus Mayaro no estado do Rio de Janeiro. Fonte:URFJ: <https://ufrj.br/noticia/2019/05/16/ufrj-detecta-virus-mayaro-no-estado-do-rio-de-janeiro>.

VAN AALST, M. et al. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 15, p. 8-22. 2017.

VELATI, C.; ANGELINI, P.; PUPELLA, S. State of the art: West Nile Virus circulation surveillance in Italy and transfusion risk early prevention methods. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 24, n. 3, p. 172-5, july. 2017.

VEJA-RÚA, A. et al. High vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor of the spread of Chikungunya. **Journal of Virology**, v. 88, n. 11, p. 6294-306. 2014.

WANG, S. M. et al. Detection and quantification of chikungunya virus by real-time RT-PCR assay. **Methods in Molecular Biology**, v. 1426, p. 105-17. 2016.

WASSERSTEIN, R. L.; LAZAR, N. A. The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose. **The American Statistician**, v. 70, n. 2, p. 129-33. 2016.

WATERMAN, S. H.; GUBLER, D. J. Dengue fever. **Clinics in Dermatology**, v.7, p. 117-122. 1989.

WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, p. e2921. 2014.

WEISSMANN, G. Gore's fever and Dante's Inferno: Chikungunya reaches Ravenna. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 635-8.

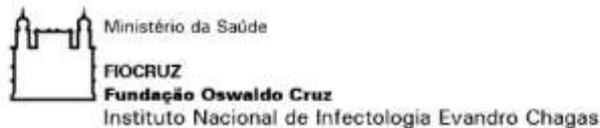
YAN, G. et al. Distinguishing Zika and Dengue Viruses through Simple Clinical Assessment, Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 8, p. 1565-68, august. 2018.

ZHANG, J. et al. Facial flushing after alcohol consumption and the risk of cancer: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 13, p. e650, march 2017.

ZELLER, H.; VAN BORTEL, W.; SUDRE, B. Chikungunya: Its History in Africa and Asia and Its Spread to New Regions in 2013-2014. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, suppl. 5, p. S436-S440. 2016.

ANEXO

Anexo I



DETECÇÃO DE FORMAS NÃO USUAIS DE ARBOVIROSE A PARTIR DA VIGILÂNCIA DE SÍNDROME FEBRIS AGUDAS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

OBJETIVO: Determinar a incidência das patologias associadas à Síndrome Febril Aguda, estudar a validade do diagnóstico realizado em bases clínicas e descrever os desfechos correlacionados a sintomatologia clínica e resultados laboratoriais.

Eu _____ fui convidado (a) a participar de um estudo que irá investigar a presença de marcadores sorológicos do dengue e, se necessário, de outros agentes etiológicos que causam sarampo, rubéola, citomegalovírus, varicela, mononucleose, leptospirose, adenovírus, enterovírus, febre amarela, febre tifóide, rickettsioses, parvovirose B19, toxoplasmose, zika, chikungunya e outras infecções emergentes. Para algumas dessas doenças será realizado um exame de isolamento direto do vírus. Estes exames servem para confirmar o tipo de doença que tenho.

Sei que o objetivo deste trabalho será investigar e conhecer as doenças que causam febre, geralmente chamadas de viroses e para quais não há um tratamento específico. Para isso eu preciso consentir que se retire 20 ml do meu sangue na primeira consulta, que será coletado por punção (agulha descartável) venosa por técnico especializado do laboratório. Outra coleta de 10 ml de sangue será necessária após 14 dias da primeira consulta, para confirmação do meu diagnóstico. Amostras de lágrimas, saliva, urina, fezes também poderão ser coletadas enquanto eu estiver em acompanhamento pelo ambulatório de DFA.

Os possíveis riscos e desconfortos são aqueles relacionados com a retirada de sangue: dor ou vermelhidão (equimose) no local da punção não incorrendo em risco de vida. Poderei obter benefícios advindos de informação e orientações sobre a presença ou não de marcadores das doenças infecciosas pesquisadas em meu organismo. Terei assegurado o acompanhamento médico durante minha doença.

Autorizo, portanto, os profissionais do **INI/FIOCRUZ** a utilizar amostras do meu sangue, lágrima, saliva, urina, fezes para realização de pesquisa, garantindo a privacidade dos resultados os quais serão fornecidos a mim individualmente, notificados somente às

CAEE: 0026.0.009.000-07

Versão de 22 de Janeiro de 2016

Instituições de Saúde Pública (Secretarias Municipal Estadual e Ministério da Saúde) e podendo ser utilizados de maneira consolidada (no conjunto da amostra) para a publicação. Comprometo-me também a retornar no prazo mínimo de 14 dias após a primeira consulta para nova coleta de sangue para realização de nova sorologia, sem a qual não terei ao certo o diagnóstico da virose que apresentei.

Se gestante autorizo o preenchimento do questionário com informações sobre o parto e o exame da minha placenta, do sangue do cordão umbilical, do meu sangue e do meu bebe após o parto.

Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de qualquer esclarecimento sobre o estudo, você pode entrar em contato com o pesquisador relacionado abaixo:

Drª Patricia Brasil (3865-9115 ou 3865-9110)

Assinatura do paciente: _____

Data: ____/____/____

Telefone de contato: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

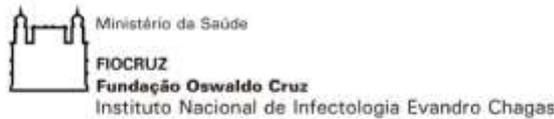
Data: ____/____/____

Nome testemunha ¹: _____

Assinatura da testemunha ^{**}: _____

¹ - Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. ^{**} No caso de menores de 18 anos deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

Anexo II

**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA USO DE IMAGEM**

Eu _____ [insira o nome completo], registro _____, submetido a diagnóstico e tratamento no Serviço de Doenças Febris Agudas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fiocruz, declaro estar de acordo com a publicação do estudo de meu caso em periódico de reconhecido padrão científico e ético.

Eu entendo o seguinte:

1. As informações serão publicadas sem o meu nome e toda tentativa será feita para garantir o meu anonimato. Eu compreendo, no entanto, que o anonimato completo não pode ser garantido. É possível que alguém em algum lugar, talvez, por exemplo, alguém que cuidou de mim se eu estava no hospital ou um parente possa me identificar.
2. As informações poderão ser publicados na revista, que é distribuída mundialmente. A revista é direcionada principalmente para médicos, mas é visto por muitas pessoas não médicas, incluindo jornalistas.
3. As informações também serão colocados no site da revista.
4. As informações também podem ser usadas na totalidade ou em parte, em outras publicações e produtos publicados pela revista ou por outros editores a quem a revista licencia seu conteúdo. Isto inclui a publicação em inglês ou traduzidas, impressas, em formatos eletrônicos, e em quaisquer outros formatos que podem ser usados pela revista ou seus licenciados, agora e no futuro. Em particular, a informação pode aparecer em edições locais da revista ou outros periódicos e publicações editadas no exterior
5. A revista não vai permitir que a informação seja utilizada para publicidade ou fora do contexto.
6. Eu posso revogar o meu consentimento a qualquer momento antes da publicação, mas uma vez que a informação tenha sido publicada não será possível revogar o consentimento.

Assinado: _____ Data: _____