

# RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FEBRE CHIKUNGUNYA PARTE 1 – DIAGNÓSTICO E SITUAÇÕES ESPECIAIS

Claudia Diniz Lopes Marques<sup>1</sup>, Angela Luzia Branco Pinto Duarte<sup>2</sup>, Aline Ranzolin<sup>3</sup>, Andrea Tavares Dantas<sup>4</sup>, Nara Gualberto Cavalcanti<sup>5</sup>, Rafaela Guimarães Gonçalves<sup>6</sup>, Laurindo Ferreira da Rocha Junior<sup>7</sup>, Lilian David de Azevedo Valadares<sup>8</sup>, Ana Karla Guedes de Melo<sup>9</sup>, Eutília Andrade Medeiros Freire<sup>10</sup>, Roberto Teixeira<sup>11</sup>, Francisco Alves Bezerra Neto<sup>12</sup>, Marta Maria das Chagas Medeiros<sup>13</sup>, Jozélio Freire de Carvalho<sup>14</sup>, Mario Sergio F. Santos<sup>15</sup>, Regina Adalva de L. Couto Océa<sup>16</sup>, Roger A. Levy<sup>17</sup>, Carlos Augusto Ferreira de Andrade<sup>18</sup>, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro<sup>19</sup>, Mirhelen Mendes Abreu<sup>20</sup>, José Fernando Verztman<sup>21</sup>, Selma Merenlender<sup>22</sup>, Sandra Lucia Euzebio Ribeiro<sup>23</sup>, Izaias Pereira da Costa<sup>24</sup>, Gecilmara Pileggi<sup>25</sup>, Virginia Fernandes Moça Trevisani<sup>26</sup>, Max Igor Banks Lopes<sup>27</sup>, Carlos Brito<sup>28</sup>, Eduardo Figueiredo<sup>29</sup>, Fabio Queiroga<sup>30</sup>, Tiago Feitosa<sup>31</sup>, Angélica da Silva Tenório<sup>32</sup>, Gisela Rocha de Siqueira<sup>33</sup>, Renata Paiva<sup>34</sup>, José Tupinambá Sousa Vasconcelos<sup>35</sup>, Georges Christopoulos<sup>36</sup>

<sup>1</sup> Reumatologista; professora adjunta da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); coordenadora da residência médica do HC/UFPE

<sup>2</sup> Reumatologista; professora titular da UFPE; chefe do serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas (HC)/UFPE

<sup>3</sup> Reumatologista; Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e preceptora da residência de reumatologia do HC/UFPE

<sup>4</sup> Reumatologista; professora assistente da UFPE

<sup>5</sup> Reumatologista; preceptora da residência de reumatologia do HC/UFPE

<sup>6</sup> Reumatologista; preceptora da residência de reumatologia do HC/UFPE

<sup>7</sup> Reumatologista; Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e preceptor da residência de reumatologia do HC/UFPE

<sup>8</sup> Reumatologista; Coordenadora do Ambulatório de Chikungunya e preceptora da residência em Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas – Recife/PE.

<sup>9</sup> Reumatologista; médica assistente da residência em Reumatologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

<sup>10</sup> Reumatologista; professora associada e chefe serviço de reumatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB

<sup>11</sup> Reumatologista, professor da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas/AL

<sup>12</sup> Reumatologista, professor assistente da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

<sup>13</sup> Reumatologista; professora titular do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina - UFC

<sup>14</sup> Reumatologista; professor adjunto do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia

<sup>15</sup> Reumatologista; professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

<sup>16</sup> Reumatologista; coordenadora da Residência em Reumatologia da Universidade Federal de Sergipe (UFSE)

<sup>17</sup> Reumatologista; professor da disciplina de Reumatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

<sup>18</sup> Reumatologista; pesquisador titular em Saúde Pública - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz – RJ

<sup>19</sup> Reumatologista; professor Associado da Disciplina de Reumatologia da UERJ.

<sup>20</sup> Reumatologista; professora Adjunta do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

<sup>21</sup> Reumatologista; médico do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

<sup>22</sup> Reumatologista; chefe do serviço de Reumatologia do Hospital Estadual Eduardo Rabello - Rio de Janeiro/RJ.

<sup>23</sup> Reumatologista; professora adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFMA)

<sup>24</sup> Reumatologista; professor titular Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS); chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário/EBSERH/UFMS

<sup>25</sup> Reumatologista pediátrica; serviço de Reumatologia e Imunologia Pediátrica do HC da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

<sup>26</sup> Reumatologista; professora adjunta da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e professora titular da Universidade de Santo Amaro (UNISA /São Paulo)

<sup>27</sup> Infectologista; Coordenador do Ambulatório da Divisão de Moléstias Infeciosas de Parasitárias do HC da Universidade de São Paulo.

<sup>28</sup> Clínico geral; professor adjunto de Medicina Clínica – Terapêutica da UFPE

<sup>29</sup> Geriatra; supervisor do programa de residência médica em Geriatria do HC/UFPE

<sup>30</sup> Clínico geral; Coordenador de clínica médica e supervisor da Residência de Clínica Médica do Hospital Miguel Arraes – PE

<sup>31</sup> Médico Sanitarista; chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HC/UFPE

<sup>32</sup> Fisioterapeuta; professora adjunta da UFPE

<sup>33</sup> Fisioterapeuta; professora Adjunta da UFPE

<sup>34</sup> Fisioterapeuta; responsável técnica pela CRP Fisioterapia; especialista em técnicas osteopáticas

<sup>35</sup> Reumatologista; professor adjunto da UESPI; diretor científico da Sociedade Brasileira de Reumatologia, biênio 2016-2018

<sup>36</sup> Reumatologista; Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia, biênio 2016-2018; Preceptor da Residência de Clínica Médica da Santa Casa de Maceió/AL

Endereço para correspondência:

Claudia Diniz Lopes Marques

Avenida Professor Moraes Rego, s/n – Várzea – Recife – PE – CEP 50670-910

Fone: 81 21263576

E-mail: [claudia.reumatologia@gmail.com](mailto:claudia.reumatologia@gmail.com)

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia forneceu todo o apoio financeiro e logístico para a realização deste trabalho.

## RESUMO

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

*Palavras chave: febre Chikungunya, epidemia, consenso, Brasil*

## 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

### *Epidemiologia*

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

Desde a primeira epidemia de Febre Chikungunya (FC) descrita na Tanzânia na década de 50, diversas epidemias menores ocorreram periodicamente até 2004, quando um grande surto foi descrito no Quênia, espalhando-se para numerosas ilhas do Oceano Índico, Índia e sudeste da Ásia <sup>3</sup>. Até 2013, as Américas haviam registrado apenas casos importados, a maioria deles nos Estados Unidos, quando, em outubro deste mesmo ano, foram notificados os primeiros casos na Ilha de Saint Martin, no Caribe. Até o final de 2015, cerca de 1,6 milhões de pessoas tinham sido infectadas pelo CHIKV, resultando em 71 mortes <sup>4-6</sup>. No Brasil, os primeiros relatos autóctones foram confirmados quase que simultaneamente no Oiapoque (AP) e em Feira de Santana (BA) em setembro de 2014 <sup>7</sup>. Em 2015, foram registrados no país 38.332 casos prováveis de FC, dos quais 13.236 foram confirmados. Em 2016, até a semana epidemiológica (SE) 37

(até 17 de setembro de 2016), já haviam sido registrados 236.287 casos prováveis de FC, sendo 116.523 confirmados sorologicamente <sup>8</sup>.

### ***Fisiopatologia***

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

Modelos experimentais de artrite induzida por alfavírus sugerem que a patogênese da evolução para a cronicidade da FC seja resultado de uma combinação de dano celular e tecidual direto causado por replicação viral e por uma ativação da resposta imune indireta nos tecidos-alvo <sup>12</sup>, porém, o principal mecanismo aventado é uma desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório, causado pela infecção persistente em macrófagos teciduais – ou, ao menos, pela presença de RNA viral no interior destas células <sup>13</sup>. As alterações histopatológicas sinoviais observadas

após infecção por CHIKV são semelhantes às encontradas em pacientes com artrite reumatoide (AR) ou outras artropatias inflamatórias crônicas e incluem hiperplasia sinovial, proliferação vascular e infiltração de macrófagos perivasculares<sup>14</sup>; em modelos animais de infecção pelo CHIKV foi demonstrada necrose periosteal, proliferação óssea e isquemia multifocal da medula óssea a partir do quinto dia após a infecção<sup>15</sup>.

### ***Manifestações clínicas***

O período médio de incubação do CHIKV é de três a sete dias, variando entre um e 12 dias<sup>16</sup>. A doença pode evoluir em três fases: aguda, com duração de 7 a 14 dias; subaguda, com duração de até 3 meses e crônica, com persistência dos sintomas por mais de três meses<sup>17</sup>.

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

Na fase subaguda, predominam os sintomas articulares, ocorrendo em até 50% dos pacientes infectados pelo CHIKV. Caracteriza-se pela persistência da

artralgia/artrite, bursite, tenossinovite, associado a rigidez matinal e astenia, com evolução contínua ou intermitente <sup>21,24,25</sup>.

A prevalência de manifestações articulares crônicas após a infecção por CHIKV varia de 14,4 a 87,2% <sup>14,19,21,23,26-30</sup>. Essa ampla faixa de variação percentual pode ser explicada, em parte, por questões metodológicas: variável número amostral, tempo de acompanhamento diferente, medidas utilizadas para avaliar artropatia crônica e método de coleta dos dados. Modelo estatístico utilizando dados de estudos observacionais estimou que, na América Latina, 47,6% dos indivíduos acometidos por FC irão desenvolver manifestações articulares crônicas <sup>31</sup>. Uma metanálise recente <sup>32</sup> avaliou a prevalência de doença articular inflamatória crônica (DAIC) pós-Chikungunya (pós-chik), em 18 estudos selecionados (nove coortes retrospectivas e prospectivas), totalizando 5702 pacientes. O tempo médio de acompanhamento foi de 17,5 meses e a prevalência da DAIC pós-chik variou de 25,3% a 40,2% dependendo do tipo de estratificação dos estudos.

O padrão de comprometimento articular crônico pode ocorrer na forma de queixas persistentes (20-40%) ou recidivantes (60-80%) <sup>33,34</sup> e inclui a presença de oligo ou poliartralgia de intensidade variável, geralmente simétrica, predominando em punhos, mãos, tornozelos e joelhos, em associação com rigidez matinal e edema articular <sup>33</sup>. Mesmo pacientes que apresentam melhora significativa inicial podem cursar com recidivas em até 72% dos casos, com intervalos que variam de uma semana a anos, com sintomas variáveis e com comprometimento das mesmas articulações acometidas previamente <sup>29,35</sup>.

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

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

Alguns casos podem evoluir de forma atípica, caracterizada pelo aparecimento de manifestações clínicas menos frequentes (Figura 4) ou por apresentar sinais de gravidade <sup>44</sup>. A frequência dos quadros graves é de 0,3%, estando associados à idade avançada (>65 anos) e presença de comorbidades. Existem relatos da ocorrência de septicemia e choque séptico em pacientes com FC em terapia intensiva, não tendo sido identificado outro possível agente etiológico que justificasse o quadro <sup>21,25,44-47</sup>. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) antes da internação, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares foram fatores independentes associados ao aumento da mortalidade <sup>44,45</sup>. As hemorragias são pouco frequentes, tendo maior risco ligado à coinfeção com a dengue, e não estão ligadas a alterações de coagulação ou

trombocitopenia grave <sup>25</sup>. Similar a outras doenças virais, tais como a hepatite C, a FC tem sido associado com alta prevalência de crioglobulinemia mista <sup>48</sup>.

O diagnóstico da FC é tipicamente clínico, uma vez que a associação de febre aguda com artralgia e/ou artrite intensa de instalação aguda é altamente sugestiva, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, em áreas onde a doença é endêmica e onde epidemias estejam ocorrendo <sup>17,49</sup>. Atualmente, no Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é utilizar os critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito de FC. Critérios semelhantes também foram propostos na última reunião de *experts* realizada na Nicarágua, em 2015 <sup>17,50</sup> (Figura 5).

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

Existem evidências que associam o desenvolvimento de doenças reumáticas crônicas pós infecção pelo CHIKV <sup>26,31,32,38,40,52,53</sup>. Esses estudos sugerem que a infecção por esse vírus pode induzir autoimunidade em indivíduos susceptíveis. As séries de casos publicadas demonstram que alguns pacientes durante a fase crônica preencheram critérios para AR <sup>23,29</sup> e espondiloartrites (EpA) <sup>19,20,29,52</sup>. Existem também relatos de exacerbação de psoríase cutânea e deflagração desta doença após surto de FC <sup>54,55</sup>.

Durante a epidemia das Ilhas Reunion, Javelle et al<sup>29</sup> propuseram um critério de



artrite inflamatória indiferenciada (não validado) (Figura 6), para classificar os pacientes que não preenchem os critérios de AR ou de EpA, visando separá-los que apresentavam doença inflamatória daqueles que apresentavam apenas artralgia. Diante destes critérios, qualquer quadro poliarticular inflamatório que persiste por mais de três meses após a fase aguda da FC, deve sugerir o diagnóstico potencial de DAIC pós-chik. A rigidez matinal foi considerada a manifestação com o menor poder diagnóstico, devido a sua alta prevalência no período pós-chik, enquanto sinovite e tenossinovite foram altamente indicativos de DAIC, o que pode ser confirmado por ultrassonografia (USG), para diferenciar do edema de partes moles, também característico da doença <sup>29</sup>.

Com o objetivo de conhecer o comportamento da FC no Brasil, bem como obter dados para embasar futuras decisões terapêuticas, foi iniciado em abril/2016, um estudo de coorte multicêntrico – COORTE CHIKBRASIL – que vem incluindo pacientes brasileiros com FC e manifestações articulares. Inicialmente, seis centros em quatro estados do Brasil (Pernambuco, Paraíba, Ceará e Sergipe) participam deste estudo e os pacientes são incluídos se apresentarem diagnóstico clínico-epidemiológico de FC<sup>17</sup> com manifestações articulares crônicas. Até o momento, 431 pacientes já foram incluídos e seus dados vem sendo coletados e analisados periodicamente (análises ainda não publicadas).

## **2. MÉTODO**

Para elaboração das recomendações foram criados três grupos de trabalho: um grupo central, um grupo de revisão da literatura e um para o painel de votação. O grupo

central foi composto por cinco reumatologistas, sendo uma delas especialista na metodologia GRADE, e teve como funções a definição e envio das perguntas condutoras que serviram de base para a criação das recomendações, a coordenação e supervisão dos membros dos outros dois grupos, condução dos painéis de votação e redação do manuscrito. O grupo que realizou a revisão da literatura foi composto de 20 reumatologistas e três fisioterapeutas. A busca por evidências foi realizada nas bases de dados (MEDLINE, SciELO, PubMed, EMBASE), tendo sido selecionados artigos relacionados ao diagnóstico e tratamento da FC, além de resumos publicados em anais de congressos, em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola, até outubro de 2016. Este grupo foi responsável por revisar as evidências encontradas, fornecendo embasamento teórico para as recomendações finais.

A avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos encontrados foi realizada utilizando o risco de viés para ensaios clínicos de intervenção e STROBE (subsídios para estudos observacionais) <sup>56</sup>. Como não foi possível, pela diversidade metodológica dos estudos encontrados, a realização de metanálise, a avaliação foi feita pelo nível de evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford, 2011 (*Levels of Evidence*)<sup>57</sup> (Figura 1) levando em consideração aspectos do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*)<sup>58</sup> onde, para cada evidência, é feita uma avaliação através de cinco domínios: risco de viés, consistência, precisão, resultados indiretos e viés de publicação. Esta avaliação resulta em quatro graus de qualidade de evidência (alta, moderada, baixa e muita baixa) (Figura 2).

Devido à baixa qualidade das evidências encontradas, e até mesmo pela falta de evidências em algumas situações, também utilizamos os resultados das análises

preliminares dos dados da coorte CHIKBRASIL e a opinião dos especialistas do grupo para dar suporte às decisões tomadas para definir as recomendações.

Para compor o painel de votação, foram incluídos todos os componentes dos outros dois grupos, além de três clínicos gerais, um infectologista e um representante da gestão pública em saúde. Foram realizadas duas reuniões presenciais para votação das recomendações (outubro e novembro), com a presença de mais de 90% dos componentes, na cidade de Recife-PE. Além da votação presencial, foram realizadas várias rodadas de questionamentos, votações e correções via internet. Para a definição do grau de concordância, os participantes do painel de votação atribuíram uma nota de 0 (discordo totalmente) a 10 (concordo totalmente). A partir dessas notas foi calculada a média e o desvio padrão para cada recomendação.

Foram geradas 25 recomendações, divididas em três grupos temáticos: A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem; B. Situações especiais e C. Tratamento. No presente artigo foram incluídos os dois primeiros temas (Figura 3), contendo 14 recomendações, ficando as recomendações de tratamento para a parte 2.

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

### 3. RECOMENDAÇÕES

#### A. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E POR IMAGEM

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

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

possibilidade de coinfeção do CHIKV com ZIKV e/ou vírus da dengue (DENV) que pode ocorrer durante as epidemias de arboviroses <sup>62-64</sup>.

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

Outras causas de doença viral febril aguda, tais como adenovírus, enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus B19, também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da FC, devendo ser levado em consideração história de exposição, área geográfica do paciente, bem como relatos de viagens recentes <sup>69</sup>.

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

Algumas doenças autoimunes, como doença de Still e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), podem apresentar sintomas semelhantes aos da FC, mesmo na fase aguda. A doença de Still manifestando-se com febre alta, exantema, artralgia/artrite,

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

Na fase subaguda e crônica, a infecção por CHIKV pode apresentar quadro clínico semelhante a algumas doenças reumáticas crônicas. Artrite simétrica, comprometendo articulações das mãos, punhos, joelhos e tornozelos, acompanhados de rigidez matinal, são sintomas encontrados na AR e que também estão presentes na artropatia da FC. O comprometimento de enteses e fâscias e a presença de lombalgia inflamatória em pacientes com FC pode simular um quadro de EpA, principalmente em pacientes jovens do sexo masculino <sup>20,29</sup>. Importante levar em consideração que estes casos podem ter um atraso no início do tratamento específico por serem equivocadamente diagnosticados como FC, erro este induzido pelo momento epidemiológico <sup>72</sup>.

**A.2. Recomendamos atenção em pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide, espondiloartrites ou lúpus eritematoso sistêmico, visto que pode ocorrer reativação ou exacerbação da doença de base. Concordância: 9,42 (DP±1,840).**

A infecção por CHIKV em pacientes com doenças reumatológicas prévias não está bem caracterizada na literatura. Nas séries de casos e coortes publicadas, a frequência de comprometimento musculoesquelético prévio em pacientes acometidos pela FC tem variado entre 6,9 e 86% <sup>20,23,26,41,73</sup>, sendo as maiores prevalências observadas em estudos realizados em serviços especializados.

História anterior de doença reumatológica foi associada à persistência de sintomas articulares em pacientes após infecção por FC <sup>40,41,73</sup> e maior incapacidade <sup>74</sup>. Em pacientes com doenças não-inflamatórias (OA, tendinopatia, lombalgia, capsulite, síndrome do túnel do carpo), é descrita uma exacerbação das queixas álgicas nos locais previamente acometidos <sup>23,29,72,73</sup>. Sissoko et al <sup>39</sup>, acompanharam 147 pacientes por 15 meses; destes 28% tinham diagnóstico prévio de OA e esta foi considerada como um dos preditores de persistência dos sintomas, com um OR de 2.9 (IC 95% 1.1–7.4; p=0,029).

O quadro clínico agudo neste grupo tende a ser semelhante ao de pacientes com FC previamente saudáveis, sem relatos de maior frequência de manifestações agudas atípicas ou graves de FC, mesmo naqueles que fazem uso de terapia com imunossuppressores ou imunobiológicos <sup>75-78</sup>. Interessante observar que os pacientes são capazes de diferenciar as queixas relacionadas à FC daquelas que são decorrentes de sua doença de base. Tipicamente as manifestações da FC são de maior intensidade ou ocorrem em localizações diferentes <sup>79</sup>.

Javelle et al <sup>29</sup> avaliaram 18 pacientes com doença reumatológica prévia, dentre 159 pacientes acompanhados por seis anos: seis AR, oito EpAs, 2 LES e duas hepatites crônicas com manifestações articulares, que pioraram imediatamente após a infecção por CHIKV, tendo sido necessário modificar a terapia ou iniciar um novo tratamento em metade deles. Pacientes com espondiloartrites podem apresentar uma exacerbação caracterizada por maior comprometimento periférico (artrite e/ou entesite)<sup>20,29</sup>, ou, no caso da artrite psoriásica, exacerbação da doença cutânea e/ou articular <sup>20</sup>.

Pacientes com AR e com doença previamente controlada podem apresentar exacerbação dos sintomas articulares na fase aguda, inclusive com o comprometimento típico da AR de articulações de mãos e pés<sup>19,75</sup>. Entretanto, avaliação de pacientes com doença reumática prévia na Martinica não identificou casos de exacerbação de AR pós-chik, questionando um possível efeito protetor da terapia prévia com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) e/ou imunobiológicos<sup>72</sup>.

Avaliação retrospectiva de 56 pacientes com LES na Martinica mostrou que 82,6% dos pacientes LES com sorologia positiva para CHIKV tinham sintomas clínicos compatíveis com FC e apenas 10,7% dos pacientes apresentaram exacerbação da doença de base. Nesse grupo, quatro pacientes apresentaram manifestações graves: encefalopatia, lesões cutâneas bolhosas e acometimento renal e um paciente foi a óbito<sup>76</sup>. Há risco de complicações graves – relato de síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) catastrófica em paciente com diagnóstico prévio de LES<sup>80,81</sup>. No entanto, não existem informações suficientes para definir se o risco de manifestações atípicas/complicações graves é maior nessa população específica.

**A.3. Em pacientes com suspeita clínica de FC na fase aguda, recomenda-se a realização de hemograma a critério médico. Avaliação laboratorial específica (enzimas hepáticas, creatinina, glicemia de jejum, VSH/PCR) deve ser decidida caso a caso. Concordância: 8,68 (DP±1,939).**

Para a solicitação de avaliação laboratorial nos casos de FC, devem ser levadas em consideração as manifestações clínicas e o estágio em que a doença se encontra.



Uma vez que na fase aguda o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios clínico-epidemiológicos e ainda, pela pouca especificidade dos exames nesta fase, a recomendação é que deve ser solicitado apenas o hemograma, a critério médico. Uma avaliação laboratorial mais detalhada pode ser necessária de acordo com as condições gerais do paciente, comorbidades e uso de fármacos, especialmente em pacientes idosos.

O achado laboratorial mais frequente na FC é a linfopenia, sendo mais intensa na fase virêmica da doença <sup>4</sup>. Ao contrário do descrito na dengue, a presença de trombocitopenia é menos frequente e menos pronunciada. Além disso, podem ser encontradas leucopenia, neutropenia, alterações na função hepática e renal, hipocalcemia, elevação de CPK e DHL, sobretudo nos pacientes que necessitam de hospitalização <sup>25,26,47,82,83</sup>. Com relação às provas de atividade inflamatórias, a velocidade de hemossedimentação (VHS) foi elevada na maioria dos pacientes durante os primeiros dez meses da doença em um estudo na Índia<sup>23</sup> e níveis aumentados de PCR foram detectados em mais de 70% dos pacientes <sup>20,26</sup>.

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

**A.4. Recomenda-se que a solicitação do RT-PCR ou cultura para detecção do CHIKV seja realizada na primeira semana de sintomas, apenas para os casos nos quais se faça necessária a confirmação diagnóstica na fase aguda: casos atípicos, diagnóstico diferencial diante de formas graves de apresentação ou para definir estratégias de saúde pública (suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos). *Concordância: 9,53 (DP±0,681).***

O diagnóstico confirmatório da infecção pelo CHIKV pode ser feito por três tipos principais de testes de laboratório: isolamento do vírus, técnicas moleculares de detecção do RNA genômico viral (RT-PCR) e testes sorológicos <sup>84</sup>.

O isolamento do vírus, através da detecção do RNA viral, pode ser realizado em amostras de soro na fase aguda ( $\leq 8$  dias) <sup>85</sup>, não sendo entretanto um método aplicado na prática clínica.

A técnica RT-PCR para detecção do RNA genômico viral possui algumas vantagens sobre o método de PCR convencional: maior rapidez na realização, mensuração quantitativa, baixo risco de contaminação, facilidade de padronização e alta sensibilidade/especificidade. A presença do RNA viral por esta técnica pode ser detectada durante o período inicial da viremia (0 a 7 dias) <sup>86</sup>.

Levando-se em consideração que os sintomas devidos à infecção pelos arbovírus (CHIKV, DENV e ZIKV) podem ser semelhantes, especialmente nos estágios iniciais, no caso de necessidade de realização de diagnóstico diferencial em áreas onde existe a circulação do três vírus, é mais vantajosa a técnica de RT-PCR tríplice, que identifica simultaneamente o RNA dos três vírus <sup>87-89</sup>.

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

**A.5. Para os casos agudos de FC, a sorologia para CHIKV (IgM e IgG) só deve ser realizada nas formas atípicas ou diante da necessidade de diagnóstico diferencial, devendo ser solicitada a partir do décimo dia do início dos sintomas. Nas formas crônicas, a solicitação da sorologia é recomendada para confirmação diagnóstica, mas não para o início do tratamento. Concordância: 9,29 (DP±1,510).**

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

Na prática, a sorologia é a forma mais amplamente utilizada para confirmação diagnóstica da FC. Para o diagnóstico sorológico podem ser utilizadas as técnicas de

*ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays)* e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT) <sup>17</sup>. A técnica de ELISA apresenta a vantagem de ser de baixo custo, acessível e simples de ser realizada <sup>65,90</sup>. As amostras podem ser de sangue, soro, líquido sinovial ou líquido cefalorraquidiano (LCR), este último reservado para os casos com suspeita de comprometimento neurológico.

Os anticorpos IgM podem ser detectados em 4 a 20% dos casos a partir do 3º dia, alcançando 80% de positividade após a 1ª semana <sup>91,92</sup>. Níveis mais elevados são observados entre a 3ª e a 5ª semanas, podendo persistir por 1 a 3 meses, embora em alguns pacientes possa permanecer positivo por mais tempo. Os anticorpos IgG também são detectados a partir da 1ª semana da infecção, geralmente 1 a 2 dias após o aparecimento dos anticorpos IgM, podendo persistir por anos <sup>91-93</sup>. A sorologia para CHIKV pode ser solicitada a partir do quinto dia do início dos sintomas da doença. No entanto, para obter o melhor desempenho operacional do teste, deve ser solicitada após 7 a 10 dias para os anticorpos IgM e 10 a 14 dias para os IgG, considerando a técnica de ELISA, especialmente em áreas sem circulação de outros alfavírus; a sensibilidade fica entre 85 e 98% e a especificidade acima de 90% <sup>14,65,90-97</sup>.

A soroconversão pode ser caracterizada pelo surgimento de anticorpos IgM em indivíduo previamente negativo ou aumento de quatro vezes dos títulos de anticorpos IgG no intervalo de duas semanas (muito utilizado para a dengue pela presença dos 4 sorotipos)<sup>65</sup>. A persistência de uma resposta IgM específica meses após a infecção inicial tem sido observada em alguns pacientes com manifestações musculoesqueléticas crônicas <sup>90</sup>. O seu significado ainda não está bem estabelecido, mas a hipótese mais

aceita é de que seja um indicativo da persistência do vírus em algum tecido por mecanismos ainda mal compreendidos <sup>90,97</sup>.

A questão da coinfeção com outras arboviroses é uma realidade em áreas endêmicas tanto para FC, como para dengue e Zika. O CHIKV é um alfavírus e pode haver reação cruzada com outros vírus da mesma família <sup>65,97</sup>. No Brasil, o que ocorre com maior frequência é o Mayaro, que também causa febre e artralgia (limitada), mas que ainda tem transmissão restrita a região Norte <sup>66</sup>, embora já tenha sido detectado em outros Estados fora desta região <sup>67,68</sup>.

Um grupo de estudos da Universidade Federal do Rio de Janeiro descreveu uma série com 30 casos provenientes de áreas endêmicas de coinfeção por ZIKV, CHIKV e DENV. Os resultados evidenciaram que o DENV RNA não foi detectável em qualquer das amostras clínicas, enquanto o ZIKV RNA foi detectável em 17 amostras (56.7%). A coinfeção pelo ZIKV e CHIKV foi documentada em um caso. Dos 17 indivíduos ZIKV-positivos, oito mostraram reatividade para anti-DENV IgM, sugerindo infecção de início recente pelo DENV, reação cruzada ou coinfeção. Estes achados fortalecem a relevância do diagnóstico laboratorial para a confirmação diagnóstica, sobretudo em casos de área endêmica das três arboviroses <sup>84</sup>.

O teste de neutralização por redução de placas (PRNT), desenvolvido em 1959 por Henderson e Taylor <sup>98</sup>, identifica e quantifica anticorpos neutralizantes em amostras de soro, através do cálculo do percentual de redução da atividade viral, sendo geralmente aceito como o teste mais específico no isolamento de arbovírus. Em amostras de soro de pacientes com anticorpos específicos neutralizantes para o CHIKV, o número de placas observadas será menor quando comparado com controles, devido

à presença dos anticorpos neutralizantes nas células do hospedeiro infectado <sup>99</sup>. O diagnóstico através do PRNT é feito quando ocorre aumento de quatro vezes no título em amostras das fases aguda e convalescente <sup>85</sup>.

Um estudo recente realizado nas Filipinas demonstrou que a utilização do PRNT pode ser útil para detectar casos de infecção subclínica. A amostra foi constituída de 853 indivíduos escolhidos de forma aleatória, antes do início dos sintomas sugestivos de FC, durante a epidemia de 2012. Após 12 meses foram identificados 19 casos sintomáticos e 87 casos de infecções subclínicas. Um PRNT positivo na visita de inclusão foi associado com 100% (IC 95%: 46.1, 100.0) de proteção para infecção sintomática. Estes dados podem ser importantes para avaliar o impacto da doença, entender a transmissão do vírus e auxiliar no desenvolvimento de vacina contra o CHIKV <sup>100</sup>.

Assim como para a detecção do CHIKV na fase aguda, recomendamos que a sorologia para FC na fase aguda só seja realizada diante da necessidade de diagnóstico diferencial ou nas formas atípicas. Nos casos típicos, o diagnóstico deve ser realizado através da aplicação dos critérios clínico-epidemiológicos (Figura 5).

**A.6. Autoanticorpos na fase crônica da FC só devem ser solicitados mediante a necessidade de diagnóstico diferencial com as doenças reumatológicas específicas, obedecendo-se os consensos/diretrizes existentes. *Concordância: 8,55 (DP±2,593).***

Os dados sobre a positividade de autoanticorpos em pacientes com FC, além de escassos, são bastante conflitantes, provavelmente pelos diferentes grupos populacionais avaliados e pelo desenho dos estudos, em sua maioria retrospectivos e

série de casos (Figura 7). Resultados preliminares da coorte CHIKBRASIL, que incluiu até o presente momento 430 pacientes com FC, em quatro capitais brasileiras, demonstraram uma positividade de fator reumatoide (FR) de 28,3% em 113 pacientes que realizaram o exame; o fator antinúcleo (FAN) foi positivo em 33,3% entre 66 pacientes e em apenas um paciente o anticorpo anti-peptídeo citrulinado (ACPA) foi positivo (dados não publicados).

Na Figura 4 podem ser observados os resultados de positividade dos autoanticorpos em diversas coortes de pacientes com FC.

Considerando-se os dados de positividade apresentados, devem ser solicitados FR e ACPA apenas para o paciente que mantenha, apesar de tratamento adequado, sinovite persistente em uma ou mais articulações na fase crônica. O FAN só deve ser solicitado para realizar o diagnóstico diferencial nos casos que apresentem duração superior a 12 semanas e ainda não tenham diagnóstico definido. Além destes autoanticorpos, é ressaltada a importância da avaliação do HLA-B27 nos casos com quadro clínico sugestivo de EpA <sup>24</sup>.

**A.7. Na fase aguda e subaguda da FC, a maioria dos pacientes não necessita de exames de imagens. Na fase crônica, a radiografia simples deve ser solicitada na primeira consulta com o reumatologista, como avaliação estrutural inicial ou de dano preexistente. *Concordância: 9,70 (DP±0,651).***

**A.8. A ultrassonografia musculoesquelética pode auxiliar na avaliação de alterações articulares e periarticulares em qualquer fase da FC. Na fase aguda, é o único exame de imagem que pode ser realizado, a critério médico, sendo especialmente útil no**

**diagnóstico diferencial do edema de membros inferiores. Concordância: 9,29(DP±1,510).**

Os estudos realizados até o presente momento não estabelecem um protocolo para definir quando devem ser realizados exames de radiografia simples. Os exames radiológicos realizados na fase aguda da doença não evidenciaram erosões, e a presença destas, mesmo na fase crônica da doença, é divergente entre as séries de casos publicadas <sup>20,29,72,101</sup>. No estudo realizado nas Ilhas Reunion, alguns pacientes apresentaram recuperação parcial ou total das lesões ósseas como resposta ao tratamento, embora em alguns pacientes tenha havido progressão do grau de destruição óssea a despeito da terapêutica <sup>29</sup>.

Os achados radiográficos secundários à FC foram verificados em imagens obtidas na maior parte dos casos entre três meses e dois anos de doença <sup>102</sup>. Em um estudo retrospectivo, o tempo médio para o diagnóstico radiográfico das lesões articulares a partir do quadro agudo foi de 45 meses <sup>29</sup>. Assim, não é sugerido sua realização em pacientes na fase aguda. Em pacientes com menos de três meses de evolução, deverão ser realizados apenas em casos selecionados, como na presença de complicações, dúvidas diagnósticas e avaliação da indicação de início de terapêutica precoce. Em pacientes na fase crônica da doença, com sintomas prolongados, realizar radiografia simples de acordo com padrão de acometimento, se necessário, para avaliar progressão de dano articular <sup>24,29</sup>.

A ultrassonografia (USG) é um método rápido, de baixo custo e não invasivo, mas cujos resultados são muito dependentes do médico que executa o exame; útil na



avaliação da presença de sinovite, do grau de atividade inflamatória, verificação de erosões ósseas e de lesões ligamentares e tendíneas decorrentes da FC, além de auxiliar em casos de dúvidas diagnósticas e na constatação de lesões prévias <sup>22,44,103</sup>. Especificamente na fase aguda, permite a avaliação do edema de membros inferiores, auxiliando na diferenciação entre alterações articulares, periarticulares e edema de origem vascular (opinião do especialista).

Na avaliação do quadro articular da fase aguda da FC, em um estudo ultrassonográfico desenvolvido na Martinica com 28 pacientes (duração média de 6,15 dias de doença), foi evidenciado derrame articular em 92,8% dos casos. Periartrite de tornozelo foi encontrada em menor frequência (28%); apenas dois pacientes apresentaram tenossinovite e não foi evidenciada a presença de erosões<sup>104</sup>.

Os poucos estudos que avaliam a indicação de ressonância magnética (RM) na artropatia crônica por FC são descritivos, não definindo se existe superioridade deste método em relação à USG, indicação ou necessidade de seguimento por imagem nestes pacientes. Há, contudo, que se considerar o custo envolvido, a disponibilidade do exame e a experiência do examinador na seleção do método apropriado para a avaliação por imagem em cada caso <sup>23,27</sup>. Os possíveis achados na RM em pacientes com FC são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com artropatias inflamatórias, particularmente a AR <sup>23,24,27,42,72,102</sup>.

A figura 8 mostra as indicações e os possíveis achados com base nas fases clínicas e tipo de exame de imagem utilizado.

## **B. SITUAÇÕES ESPECIAIS**

**B.1.O tratamento das gestantes com FC deve ser realizado levando-se em consideração o risco dos medicamentos para o feto e, se indicados, analgésicos, prednisona/prednisolona e hidroxicloroquina podem ser utilizados. Concordância: 9,71 (DP±0,534).**

**B.2. A FC, por si só, não é indicação de parto operatório, devendo esta ser puramente obstétrica. O aleitamento materno é permitido. Concordância: 9,67 (DP±0,547).**

Durante o surto que houve no sul da Tailândia em 2009/2010, foi feito um levantamento epidemiológico das infecções de dengue e FC nas grávidas que tiveram seus partos entre novembro de 2009 e maio de 2010. Foi realizada a sorologia das mães, e naquelas com resultados positivos para CHIKV, também foi testado o sangue dos cordões umbilicais. A soroprevalência de FC foi de 71,2%; não foram detectadas complicações obstétricas mais frequentes nesse grupo e nem foi detectado IgM específico nos sangues de cordão umbilical <sup>105</sup>.

Em 2015, Dotters-Katz et al <sup>106</sup> revisaram as questões obstétricas relacionadas à FC através de uma busca da literatura utilizando os padrões PRISMA de artigos relacionados ao tema em língua inglesa. Foram analisados 25 artigos; apesar de existirem indicativos de que indivíduos com doenças crônicas, idosos e crianças apresentam doença mais grave, não parece haver quadro mais grave em gestantes, embora não existam estudos comparativos com não-grávidas.

Os resultados gestacionais aparentemente também não são influenciados pela FC. Em um estudo prospectivo, Fritel et al <sup>107</sup> compararam gestações em mulheres da Ilha Reunion, com e sem FC. As mulheres com FC tinham maior número de internações durante a gravidez, porém sem diferenças quanto a anomalias congênitas, prematuridade ou outra alteração. Um outro estudo prospectivo de Gérardin et al <sup>108</sup> da mesma ilha, assim como em relatos de casos, a viremia materna durante o parto esteve associada com aumento na incidência de alterações do traçado cardíaco fetal, o que acarretou o dobro de partos operatórios, sendo essa a única diferença.

O período em que a infecção pelo CHIKV ocorre durante a gravidez é o maior preditor de resultados fetais. A passagem pela barreira placentária, pode ocorrer no primeiro e segundo trimestre, podendo levar à infecção fetal e abortamento, sendo considerada de ocorrência rara. No entanto, a infecção materna ativa ocorrendo em até quatro dias após o parto aumenta o risco de transmissão vertical, cuja taxa varia de 27 a 48% nas diversas séries publicadas <sup>106,108-112</sup>. Deve-se suspeitar desta via de transmissão quando os sintomas ocorrem durante a primeira semana de vida do neonato, na ausência de evidência de picada de mosquito <sup>112</sup>. Uma vez que o parto operatório não previne a transmissão vertical <sup>113,114</sup>, este não é obrigatório na FC, sendo a indicação puramente obstétrica. A transmissão de FC pelo leite materno é ainda discutida <sup>106</sup>.

O tratamento da paciente com FC crônica durante a gestação deve levar em consideração os conhecidos riscos de certos medicamentos para o feto. Recomenda-se iniciar o tratamento analgésico na fase aguda com paracetamol, na dose máxima de 4g/dia. Os AINEs estão contraindicados após a 24ª. semana de gestação pelo risco de

insuficiência renal fetal e fechamento precoce do ducto arterioso<sup>24</sup>. O uso de AINEs não seletivos da COX-2 pode ser permitido por curtos períodos, entre as semanas 16 e 30, mas em geral é preferível usar baixas doses de prednisona, que pode ser utilizada durante toda a gravidez e aleitamento, sem risco fetal<sup>115</sup>.

A hidroxicloroquina pode ser uma opção para tratamento do quadro articular crônico em mulheres grávidas e durante o aleitamento, tendo em vista sua reconhecida segurança durante a gestação e lactação<sup>115,116</sup>, e a existência de alguma evidência de melhora do quadro articular em algumas séries de casos na população geral<sup>117,118</sup>.

Como poupador de esteroides, a azatioprina pode ser usada durante a gravidez e o aleitamento, enquanto que o metotrexate (MTX) deve ser evitado na época da concepção, assim como durante a gravidez e o aleitamento<sup>115</sup>. Além do paracetamol, ibuprofeno e opioides podem ser usados em casos selecionados<sup>119</sup>.

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

Considerando-se idosos indivíduos a partir de 60 anos, poucos estudos contemplaram esta subpopulação em especial. Porém, levando-se em conta um ponto de corte em 40 anos, observamos que estes indivíduos apresentaram maior chance de cronificação da doença, como observado na Coorte de La Virginia, Colômbia, onde chegou a 52%<sup>38</sup> e na coorte das Ilhas Reunion, na qual 70% dos pacientes com mais de

45 anos apresentavam artralgia persistentes após 15 meses da infecção aguda, com OR 4,2 (IC 1.9- 9,3) <sup>39</sup>.

Em um estudo realizado com 509 pacientes, na Índia, os idosos considerados acima de 65 anos, tiveram uma fase aguda da doença de maior intensidade, tendo permanecido acamado em média de 4 a 6 dias; após 4 semanas, 42 % apresentavam recuperação plena. Nesta série, não foram relatados casos de óbito <sup>19</sup>. Nas demais coortes estudadas, não ficou claro o acometimento no idoso, sendo citado em algumas delas apenas que eles necessitaram de um maior número de consultas que os demais.

Os fatores que devem ser considerados na abordagem e tratamento do idoso são a polifarmácia e a presença de comorbidades (HAS e DM), frequentes nesta faixa etária. O uso concomitante de várias medicações pode levar a complicações devido à interação medicamentosa com analgésicos e corticosteroides, utilizados para o tratamento da dor e artrite. Muitos idosos estão em uso de aspirina profilática, e a mesma pode elevar o risco de Síndrome de Reye, embora nenhum caso tenha sido relatado em pacientes com FC. A descompensação do DM está associada ao estado de desidratação, o que pode complicar os casos de infecção aguda (6).

No Brasil, até a semana epidemiológica 27 de 2016, foram confirmados 38 óbitos por FC, nas seguintes Unidades da Federação: Pernambuco (n=25), Rio Grande do Norte (n=5), Paraíba (n=2), Rio de Janeiro (n=2), Ceará (n=2), Maranhão (n=1) e Alagoas (n=1) e a mediana de idade dos óbitos foi de 71 anos <sup>120</sup>. No Estado de Pernambuco, local com maior número de óbitos no Brasil, dados mais recentes (SE 36) demonstram que de 53.061 casos notificados, 7970 ocorreram na população acima de 60 anos, com 53 óbitos confirmados por FC <sup>121</sup>.

Apesar de não ser o grupo com maior prevalência, a maioria das mortes ocorreram nesta faixa etária, demonstrando que essa população necessita de atenção na fase aguda, em particular nos idosos que residem sozinhos, e podem ficar sem auxílio para alimentação e cuidados pessoais, tendo em vista que muitos ficam restritos ao leito por períodos de até sete dias, aumentando o risco de infecção urinária e pneumonias<sup>122</sup>.

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

Até o momento, existem poucos estudos observacionais que descreveram manifestações clínicas e laboratoriais de infecção pelo CHIKV em crianças. Na maioria, descrevem formas mais graves em recém-nascidos e destacam o fato de que as crianças podem ter apresentação clínica diferente do adulto. A taxa de infecção assintomática em crianças parece ser maior, variando de acordo com vários relatórios de surtos (intervalo de 35-40%)<sup>44,123-129</sup>. Um estudo recente, avaliou a soroprevalência em crianças no primeiro surto de CHIKV da Nicarágua e encontrou níveis de anticorpos em 6.1% na população de 2-14 anos e em 13.1% nos maiores de 15 anos<sup>130</sup>.

Na fase aguda da infecção, as principais diferenças estão relacionadas às manifestações cutâneas, hemorrágicas e neurológicas<sup>126</sup>. O exantema maculopapular, descrito em 35 a 50% dos adultos, apresenta menor frequência na criança, especialmente em menores de dois anos de idade, sendo mais comum a

hiperpigmentação. Além disso, lactentes com menos de seis meses de idade podem apresentar extensas lesões cutâneas bolhosas, com comprometimento de até 35% da superfície corporal <sup>131</sup>. Manifestações hemorrágicas incluindo epistaxe, sangramento gengival e púrpura também são observadas em aproximadamente 10% dos casos pediátricos, enquanto são raras em adultos <sup>126</sup>.

A maior preocupação nesta faixa etária está relacionada ao acometimento do sistema nervoso central (SNC). Durante o surto de FC nas Ilhas Reunion, 25% das crianças desenvolveram sintomas neurológicos. Entre elas, uma proporção elevada (40-50%) apresentou manifestações graves, incluindo estado de mal epiléptico, convulsões complexas e encefalite <sup>132,133</sup>, podendo os sintomas neurológicos persistir por vários meses e até anos <sup>132</sup>.

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

A infecção perinatal foi descrita pela primeira vez durante o surto nas Ilhas Reunion em 2005 <sup>134</sup>. Embora a transmissão intrauterina do CHIKV pareça ser excepcionalmente rara no início da gravidez, aumenta para quase 50% quando as mães apresentam viremia na semana imediatamente anterior ao parto <sup>135</sup>.

Um estudo multicêntrico latino americano recente avaliou 169 recém-nascidos com FC sintomáticos em quatro grandes maternidades, em três diferentes países,

nascidos de mães com infecção comprovada pelo CHIKV através de PCR. Nestas crianças, os sintomas iniciaram por volta do quarto dia de vida, sendo as manifestações mais frequentes febre, irritabilidade, hiperalgesia, edema difuso de membros, meningoencefalite, erupção cutânea com dermatite bolhosas e petéquias. Na avaliação laboratorial foram observadas trombocitopenia e linfopenia na maioria dos casos. As complicações incluíram hemorragias intracerebrais, estado de mal epilético e falência múltipla de órgãos <sup>112</sup>.

A taxa de mortalidade é alta, o que impediu que estudos avaliassem os resultados e danos a longo prazo. Dos sobreviventes desta casuística, metade das crianças apresentaram diminuição do desenvolvimento cognitivo aos dois anos de idade <sup>108,114,135</sup>. Estes dados mostram claramente que FC em crianças nem sempre é uma infecção benigna, pode resultar em sequelas permanentes e óbitos.

**B.6. Na fase aguda da FC em crianças, o tratamento consiste em hidratação, analgésicos e antitérmicos, devendo-se evitar uso de salicilatos. Na fase crônica, sugere-se seguir as recomendações dos adultos, levando-se em consideração as particularidades inerentes à faixa etária. Concordância: 9,48 (DP±0,785).**

Não foram encontradas recomendações específicas para tratamento e manejo da infecção pelo CHIKV na criança. Na maioria das series de casos publicados após epidemias que ocorreram Ásia e Américas, as recomendações são semelhantes às preconizadas para adultos: fase aguda baseada em hiper-hidratação, analgésico e antipirético, evitando salicilatos e AINEs pelo risco de precipitar sangramentos. No caso



de persistência de sintomas articulares, não difere do que está sendo realizado no tratamento para população de adultos que evoluem para fase crônica, baseado em AINE, corticosteroides e metotrexate, porém os benefícios nesta faixa etária ainda é totalmente desconhecido.

As recomendações mais específicas são direcionadas para recém-nascidos, nos quais a morbimortalidade tem sido expressiva. Recomenda-se uso racional de drogas e monitorização adequada, o que parece estar relacionado diretamente com melhor evolução. O uso de drogas como salicilatos, AINEs, corticosteroides e antibióticos de forma abusiva podem contribuir para o agravamento da doença, com sangramentos, trombocitopenia, sintomas gastrointestinais, levando complicações na evolução, como distúrbios hidroeletrolíticos, desidratação, falência renal, o que pode indiretamente precipitar a mortalidade <sup>108-110,112</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):33-57.
2. Carvalho RG, Lourenco-de-Oliveira R, Braga IA. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(6):787-96.
3. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):942-8.
4. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1231-9.
5. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383(9916):514.

6. PAHO-WHO. Chikungunya Autochthonous Transmission in the Americas, PAHO-WHO 2016 2016.
7. Rodrigues Faria N, Lourenco J, Marques de Cerqueira E, Maia de Lima M, Pybus O, Carlos Junior Alcantara L. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. PLoS Curr. 2016;8.
8. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 37. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília, 2016.
9. Agarwal A, Joshi G, Nagar DP, Sharma AK, Sukumaran D, Pant SC, et al. Mosquito saliva induced cutaneous events augment Chikungunya virus replication and disease progression. Infect Genet Evol. 2016;40:126-35.
10. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. J Clin Virol. 2015;64:144-52.
11. Lum FM, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. Antiviral Res. 2015;120:165-74.
12. Assuncao-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. Biomed Res Int. 2013;2013:973516.
13. Chirathaworn C, Rianthavorn P, Wuttirattanakowit N, Poovorawan Y. Serum IL-18 and IL-18BP levels in patients with Chikungunya virus infection. Viral Immunol. 2010;23(1):113-7.
14. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. J Immunol. 2010;184(10):5914-27. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
15. Goupil BA, McNulty MA, Martin MJ, McCracken MK, Christofferson RC, Mores CN. Novel Lesions of Bones and Joints Associated with Chikungunya Virus Infection in Two Mouse Models of Disease: New Insights into Disease Pathogenesis. PLoS One. 2016;11(5):e0155243. **Nível de evidência 5 Grau de recomendação D**
16. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(5):882-91. **Nível de evidência 2A Grau de recomendação B**

17. Brasil. Febre de Chikungunya - manejo clínico 2015 [Available from: [http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25398:2015-03-16-17-58-53&catid=3](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25398:2015-03-16-17-58-53&catid=3)].
18. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):2-3.
19. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect*. 2012;140(5):842-50. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
20. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2921-2. **Nível de evidência: 2B grau de recomendação B**
21. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1446.
22. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):91-8.
23. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(6):392-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
24. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*. 2015;45(7):243-63. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
25. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):273-8. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
26. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):469-75. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
27. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients

following chikungunya infection. Indian J Med Res. 2014;140(1):142-5. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

28. Gerardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaid K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. Arthritis Res Ther. 2013;15(1):R9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

29. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gauzere BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3):e0003603. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

30. Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. J Clin Virol. 2010;49(2):111-4. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? Rheumatol Int. 2015;35(12):2091-4.

32. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzon SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016. **Nível de evidência: 1A, grau de recomendação A**

33. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(3):e2137. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

34. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritides more than 2 years after infection with chikungunya virus. Postgrad Med J. 2013;89(1054):440-7. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

35. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2012;51(7):1315-22. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

36. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion

Island, South-West Indian Ocean. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(1):e2004. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

37. van Genderen FT, Krishnadath I, Sno R, Grunberg MG, Zijlmans W, Adhin MR. First Chikungunya Outbreak in Suriname; Clinical and Epidemiological Features. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(4):e0004625. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

38. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramirez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. F1000Res. 2016;5:360. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

39. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):e389. **Nível de evidência: 1B**

40. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:249. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

41. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. J Infect. 2012;65(2):165-72. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação B**

42. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. BMC Infect Dis. 2009;9:200. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

43. Marques CDL, Cavalcanti N, Luna M, Toche P, Andrade C, Dantas A, Ranzolin A, Rocha Jr L, Freire E, Cardoso P, Vilar K, Pereira M, Rêgo M, Pitta M, Duarte A. Chikungunya Fever Outbreak in Brazil: Preliminary Assessment in a Cohort of Patients with Rheumatological Manifestations. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2016 20-nov-2016; 68(S10) **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

44. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. Epidemiol Infect. 2009;137(4):534-41. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

45. Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis.* 2016;48:78-80. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
46. Oehler E, Fournier E, Leparç-Goffart I, Larre P, Cubizolle S, Sookhareea C, et al. Increase in cases of Guillain-Barre syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(48):30079. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
47. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K, et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One.* 2009;4(10):e7603. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A.**
48. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(2):e374. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
49. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandze A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health.* 2010;15(5):600-7. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação**
50. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(33):410-4.
51. Macpherson C, Noel T, Fields P, Jungkind D, Yearwood K, Simmons M, et al. Clinical and Serological Insights from the Asian Lineage Chikungunya Outbreak in Grenada, 2014: An Observational Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2016. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação**
52. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naive group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1306-12. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
53. Horcada ML, Diaz-Calderon C, Garrido L. Chikungunya fever. Rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):161-4.
54. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in

south India. *Int J Dermatol.* 2008;47(2):154-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação**

55. Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):1033-4.
56. Higgins JPTG, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Cochrane, editor: Cochrane Colaborations; 2011.
57. The Oxford 2011 Levels of Evidence 2011 (Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx>. 20-nov-2016)
58. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
59. Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, Kumar DP. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1):54-63.
60. Toivanen A. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):486-90.
61. Lee VJ, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of Chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(9):e1786. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
62. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(7):1077-80. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
63. Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Soares Magalhaes RJ, Clements AC, Hu W, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. *BMC Infect Dis.* 2016;16:84. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
64. Pessoa R, Patriota JV, Lourdes de Souza M, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation Into an Outbreak of Dengue-like Illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus Type 1. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(12):e3201. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
65. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses--an overview. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(7):420-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

66. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med.* 2015;13:102. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
67. Serra OP, Cardoso BF, Ribeiro AL, Santos FA, Shessarenko RD. Mayaro virus and dengue virus 1 and 4 natural infection in culicids from Cuiaba, state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(1):20-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
68. Mota MT, Vedovello D, Estofolete C, Malossi CD, Araujo JP, Jr., Nogueira ML. Complete Genome Sequence of Mayaro Virus Imported from the Amazon Basin to Sao Paulo State, Brazil. *Genome Announc.* 2015;3(6). **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
69. Arroyo-Avila M, Vila LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J.* 2015;34(2):71-7.
70. Kajeguka DC, Kaaya RD, Mwakalinga S, Ndossi R, Ndaro A, Chilongola JO, et al. Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in north-eastern Tanzania: a cross sectional study among participants presenting with malaria-like symptoms. *BMC Infect Dis.* 2016;16:183. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
71. Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. [Epidemiological surveillance of leptospirosis on Reunion Island in 2004-2008: possible impact of Chikungunya infection on the case fatality rate of leptospirosis]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011;104(2):148-52. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
72. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, et al. Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol.* 2016. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
73. Zeana C, Kelly P, Heredia W, Cifuentes A, Franchin G, Purswani M, et al. Post-chikungunya rheumatic disorders in travelers after return from the Caribbean. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(1):21-5. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
74. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol.* 2016;43(2):440-4. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
75. Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, Adames S, Medrano J, Paulino I, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol.* 2015;34(7):1285-7. **Nível de evidência: 2C, grau de recomendação B**



76. Bigeard B PK, Javelle E, ARFI S, Brunier-Agot L, Moinet F, Najjoulah F, Curlier E, Cabié, A, DeBandt M, Jean Baptiste G, Deligny C. Systemic Lupus Erythematosus and Chikungunya Fever: Interactions during the 2014 Outbreak in Martinique [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 07-set-2016; 67((supl 10)). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/systemic-lupus-erythematosus-andchikungunya-fever-interactions-during-the-2014-outbreak-in-martinique/>.
77. Caballero-Urbe CVA, A.; Buelvas, M.; Romero, A.; Ortega, S.; Vilorio, S.; Viasus, D. Acute and chronic clinical features of chikungunya virus infection in patients with rheumatic disorders (abstract). *J Clin Rheumatol*. 2016;22(3).
78. Ranzolin AD, A.L.B.P.; Marques, C.D.L.; Rocha Junior, L.F.; Studart, S.A. S. Macieira, J.C.; de Vecchi, M. V. S.S.; Carvalho, L.O.; Silveira, I.G.; Laurindo, I.M.M. . Chikungunya Fever in Patients on Biological and on Conventional Dmards Therapy – Results from the Brazilian Register Biobadabrazil [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 03-dez-2016; 68(supl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/chikungunya-fever-in-patients-on-biological-and-onconventional-dmards-therapy-results-from-the-brazilian-register-biobadabrazil/>.
79. Brunier L, Polomat K, Deligny C, Dehlinger V, Numeric P, JeanBaptiste G, et al. Chikungunya virus infection in patients on biotherapies. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):245-6. **Nível de evidência: 2C, grau de recomendação B**
80. Betancur JF, Navarro EP, Bravo Bonilla JH, Cortes AD, Velez JD, Echeverry A, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):1044. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
81. Betancur JF, Navarro EP, Echeverry A, Moncada PA, Canas CA, Tobon GJ. Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant Chikungunya infection: a case report of two patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1989-92. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
82. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas--what a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*. 2014;371(10):887-9.
83. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):e1-4. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
84. Cabral-Castro MJ, Cavalcanti MG, Peralta RH, Peralta JM. Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV, ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. *J Clin Virol*. 2016;82:108-11. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

85. Brasil. Preparação e resposta à introdução do vírus chikungunya no Brasil. In: Brasil -Ministério da Saúde. Brasília, 2014.
86. Wang SM, Ali UH, Sekaran SD, Thayan R. Detection and Quantification of Chikungunya Virus by Real-Time RT-PCR Assay. *Methods Mol Biol.* 2016;1426:105-17. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
87. Pabbaraju K, Wong S, Gill K, Fonseca K, Tipples GA, Tellier R. Simultaneous detection of Zika, Chikungunya and Dengue viruses by a multiplex real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol.* 2016;83:66-71. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
88. Simmons M, Myers T, Guevara C, Jungkind D, Williams M, Houg HS. Development and Validation of a Quantitative, One-Step, Multiplex, Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay for Detection of Dengue and Chikungunya Viruses. *J Clin Microbiol.* 2016;54(7):1766-73. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
89. Liu J, Ochieng C, Wiersma S, Stroher U, Towner JS, Whitmer S, et al. Development of a TaqMan Array Card for Acute-Febrile-Illness Outbreak Investigation and Surveillance of Emerging Pathogens, Including Ebola Virus. *J Clin Microbiol.* 2016;54(1):49-58. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
90. Dash M, Mohanty I, Padhi S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: do we really need it? *Indian J Med Sci.* 2011;65(3):83-91.
91. Blacksell SD, Tanganuchitcharnchai A, Jarman RG, Gibbons RV, Paris DH, Bailey MS, et al. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the diagnosis of acute Chikungunya infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(10):1773-5. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
92. Rianthavorn P, Wuttirattanakowit N, Prianantathavorn K, Limpaphayom N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Evaluation of a rapid assay for detection of IgM antibodies to chikungunya. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41(1):92-6. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
93. Prince HE, Seaton BL, Matud JL, Batterman HJ. Chikungunya virus RNA and antibody testing at a National Reference Laboratory since the emergence of Chikungunya virus in the Americas. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(3):291-7. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
94. Kuno G. Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. *Rev Med Virol.* 2001;11(3):165-90.
95. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *Biomed Res Int.* 2015;2015:834371.

96. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):416-22. **Nível de evidência: 3B, grau de recomendação**
97. Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparç-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(12):2129-32. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
98. Henderson JR, Taylor RM. Arthropod-borne virus plaques in agar overlaid tube cultures. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;101(2):257-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
99. Azami NA, Moi ML, Takasaki T. Neutralization Assay for Chikungunya Virus Infection: Plaque Reduction Neutralization Test. *Methods Mol Biol.* 2016;1426:273-82. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
100. Yoon IK, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003764. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
101. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine.* 2009;76(6):654-7. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
102. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:83-6. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
103. Mogami R, de Almeida Vieira A, Junqueira Filho EA, Lopes AJ. Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. *J Clin Ultrasound.* 2016. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
104. Brunier-Agot LMD, M.; Jean-Baptiste, G.; Duvauferrier, R., Lebris, C.; Cabié, A. Ankle Periarthritis, a New Sign for Chikungunya : Ultrasound Study of Joint Lesions at the Acute Phase of Chikungunya. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 27-nov-2016; 67(supl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/ankle-periarthritis-a-new-sign-for-chikungunya-ultrasound-study-of-joint-lesions-at-the-acute-phase-of-chikungunya/>. **Nível de evidência: 3B, grau de recomendação B**
105. Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, Suddeaugrai O, Geater A. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence,

seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. *Epidemiol Infect.* 2016;144(2):381-8. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

106. Dotters-Katz SK, Grace MR, Strauss RA, Chescheir N, Kuller JA. Chikungunya Fever: Obstetric Considerations on an Emerging Virus. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70(7):453-7. **Nível de evidência: 2A, grau de recomendação B**

107. Fritel X, Rollet O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):418-25. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**

108. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**

109. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. [Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus]. *Presse Med.* 2006;35(11 Pt 1):1656-8. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

110. Boumahni B, Bintner M. [Five-year outcome of mother-to-child transmission of chikungunya virus]. *Med Trop (Mars).* 2012;72 Spec No:94-6. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

111. Senanayake MP, Senanayake SM, Vidanage KK, Gunasena S, Lamabadusuriya SP. Vertical transmission in chikungunya infection. *Ceylon Med J.* 2009;54(2):47-50. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

112. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Duenas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;51:85-8. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

113. Alvarado-Socarras JL, Ocampo-Gonzalez M, Vargas-Soler JA, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C. Congenital and Neonatal Chikungunya in Colombia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(3):e17-20. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

114. Villamil-Gomez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr.* 2015;61(5):386-92. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**

115. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before

pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.  
**Nível de evidência: 2A, grau de recomendação C**

116. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835-48.

117. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):319-26. **Nível de evidência: 2B; grau de recomendação B**

118. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J.* 1984;66(6):217-8. **Nível de evidência: 2C; GRADE: evidência de baixa qualidade.**

119. Hultzsch S, Schaefer C. [Analgesic drugs during pregnancy]. *Schmerz.* 2016;30(6):583-93.

120. Boletim epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 27, 2016. Ministério da Saúde; 2016.

121. Informe epidemiológico - Arboviroses. Recife-PE: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco; 2016.

122. Wawruch M, Krcmery S, Bozekova L, Wsolova L, Lassan S, Slobodova Z, et al. Factors influencing prognosis of pneumonia in elderly patients. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16(6):467-71.

123. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, Andre H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2536-41. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

124. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr.* 2009;76(2):185-9. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

125. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):727-31. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

126. Ritz N, Hufnagel M, Gerardin P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):789-91.

127. Valamparampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan KM. Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr.* 2009;76(2):151-5. **Nível de evidência: 3B, grau de recomendação B**
128. Ernould S, Walters H, Alessandri JL, Llanas B, Jaffar MC, Robin S, et al. [Chikungunya in paediatrics: epidemic of 2005-2006 in Saint-Denis, Reunion Island]. *Arch Pediatr.* 2008;15(3):253-62. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
129. Pinzon-Redondo H, Paternina-Cacedo A, Barrios-Redondo K, Zarate-Vergara A, Tirado-Perez I, Fortich R, et al. Risk Factors for Severity of Chikungunya in Children: A Prospective Assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):702-4. **Nível de evidência: 3B, grau de recomendação B**
130. Kuan G, Ramirez S, Gresh L, Ojeda S, Melendez M, Sanchez N, et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004773. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
131. Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L, Jaffar-Bandjee MC, Riviere JP, et al. Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr.* 2010;169(1):67-72. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
132. Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Osborne JC, Begum A, Plank JL, Shankar MV, et al. Chikungunya virus and central nervous system infections in children, India. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(2):329-31. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
133. Robin S, Ramful D, Le Seach F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol.* 2008;23(9):1028-35. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**
134. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):811-5. **Nível de evidência: 4, grau de recomendação C**
135. Gerardin P, Samperiz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2996. **Nível de evidência: 1B, grau de recomendação A**
136. Martinez-Pulgarin DF, Chowdhury FR, Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ, Blohm GM, Paniz-Mondolfi AE. Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(5):451-7.

137. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(2):89-96.

138. Lambourne JK, M.; Manson, J. The current chikungunya epidemic - useful information for rheumatologists (abstract). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:187.

139. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1214-20. **Nível de evidência: 2B, grau de recomendação B**

140. Zhukov OS AR, Rivera JG, Lape Nixon M, Lagier RJ, Prince HE, Batterman HJ, Naides SJ. Chaperonin Protein 14-3-3eta, Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, and Rheumatoid Factor in the Differential Diagnosis of Chikungunya Arthritis Versus Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(supl 10).

Figura 1: Níveis de evidência de acordo com a classificação de Oxford (2011)<sup>57</sup>

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção - Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/prevalência dos sintomas
<b>A</b>	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Revisão sistemática de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validade, com bom padrão de referência. Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Séries de casos do tipo “tudo ou nada”
<b>B</b>	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte	Revisão sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível > 2
	2B	Estudos de coorte individual (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes no tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometidos (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research)	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)	_____	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso - Controle	_____	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3 B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	_____	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
<b>C</b>	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
<b>D</b>	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			



Figura 2 – Classificação da qualidade da evidência e força de recomendação de acordo com o GRADE<sup>58</sup>

Nível de evidência	Definição	Implicações	Fontes de informação
<b>Alto</b>	Existe forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito	Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
<b>Moderado</b>	Existe confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa do efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa	Ensaio clínico com limitações leves - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito é limitada	Trabalhos futuros provavelmente terão impacto importante na confiança da estimativa do efeito	Ensaio clínico com limitações moderadas - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
<b>Muito baixo</b>	A confiança na estimativa do efeito é muito limitada	Qualquer estimativa de efeito é incerta	Ensaio clínico com limitações graves. - Estudos observacionais comparativos, presença de limitações. - Estudos observacionais não comparados. - Opinião de especialistas

Figura 3 – Resumo das recomendações para diagnóstico e situações especiais na FC

<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS</b>
Em situações de epidemia, diante de um quadro agudo de febre, artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, a possibilidade de FC deve ser fortemente considerada. No entanto, outras doenças febris agudas devem entrar no diagnóstico diferencial, principalmente diante de casos graves ou atípicos.
São fatores independentes associados a maior probabilidade de cronificação dos sintomas musculoesqueléticos na FC: sexo feminino, idade > 40 anos, quadro agudo intenso, <i>diabetes mellitus</i> , doença articular prévia, PCR elevada, sorologia IgM persistentemente positiva ou IgG com altos títulos.
<b>RECOMENDAÇÕES</b>
<b>A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem</b>
A.1. Em situações de epidemia, diante de um quadro agudo de febre, artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, a possibilidade de FC deve ser fortemente considerada. No entanto, outras doenças febris agudas devem entrar no diagnóstico diferencial, principalmente diante de casos graves ou atípicos. <i>Concordância: 9,31(DP±1,168).</i>
A.2. Recomendamos atenção em pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide, espondiloartrites ou lúpus eritematoso sistêmico, visto que pode ocorrer reativação ou exacerbação da doença de base. <i>Concordância: 9,42 (DP±1,840).</i>
A.3. Em pacientes com suspeita clínica de FC na fase aguda, recomenda-se a realização de hemograma a critério médico. Avaliação laboratorial específica (enzimas hepáticas, creatinina, glicemia de jejum, VSH/PCR) deve ser decidida caso a caso. <i>Concordância: 8,68 (DP±1,939).</i>
A.4. Recomenda-se que a solicitação do RT-PCR ou cultura para detecção do CHIKV seja realizada na primeira semana de sintomas, apenas para os casos nos quais se faça necessária a confirmação diagnóstica na fase aguda: casos atípicos, diagnóstico diferencial diante de formas graves de apresentação ou para definir estratégias de saúde pública (suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos). <i>Concordância: 9,53 (DP±0,681).</i>
A.5. Para os casos agudos de FC, a sorologia para CHIKV (IgM e IgG) só deve ser realizada nas formas atípicas ou diante da necessidade de diagnóstico diferencial, devendo ser solicitada a partir do décimo dia do início dos sintomas. Nas formas crônicas, a solicitação da sorologia é recomendada para confirmação diagnóstica, mas não para o início do tratamento. <i>Concordância: 9,29 (DP±1,510).</i>
A.6. Autoanticorpos na fase crônica da FC só devem ser solicitados mediante a necessidade de diagnóstico diferencial com as doenças reumatológicas específicas, obedecendo-se os consensos/diretrizes existentes. <i>Concordância: 8,55 (DP±2,593).</i>
A.7. Na fase aguda e subaguda da FC, a maioria dos pacientes não necessita de exames de imagens. Na fase crônica, a radiografia simples deve ser solicitada na primeira consulta com o reumatologista, como avaliação estrutural inicial ou de dano preexistente. <i>Concordância: 9,70 (DP±0,651).</i>
A.8. A ultrassonografia musculoesquelética pode auxiliar na avaliação de alterações articulares e periarticulares em qualquer fase da FC. Na fase aguda, é o único exame de imagem que pode ser realizado, a critério médico, sendo especialmente útil no diagnóstico diferencial do edema de membros inferiores. <i>Concordância: 9,29(DP±1,510).</i>
<b>B. SITUAÇÕES ESPECIAIS</b>
B.1. O tratamento das gestantes com FC deve ser realizado levando-se em consideração o risco dos medicamentos para o feto e, se indicados, analgésicos, prednisona/prednisolona e hidroxicloroquina podem ser utilizados. <i>Concordância: 9,71 (DP±0,534).</i>
B.2. A FC, por si só, não é indicação de parto operatório, devendo esta ser puramente obstétrica. O aleitamento materno é permitido. <i>Concordância: 9,67 (DP±0,547).</i>
B.3. Em idosos (> 60 anos) com FC recomenda-se em todas as fases da doença, especialmente na fase aguda, supervisão clínica rigorosa no que se refere ao uso de medicamentos, comorbidades e maior risco de complicações. <i>Concordância: 9,61 (DP±0,737).</i>
B.4. Crianças com idade abaixo de dois anos devem receber atenção especial pelo maior risco de manifestações graves e atípicas, particularmente ao acometimento do SNC. <i>Concordância: 9,30 (DP±1,179).</i>
B.5. Recém-nascidos de mães com quadro clínico sugestivo de FC próximo ao parto devem ficar sob observação rigorosa nos primeiros cinco dias de vida. Deve ser feito uso racional de medicações para os que desenvolvem a doença e manejo dos casos complicados em unidade de terapia intensiva. <i>Concordância: 9,54 (DP±0,838).</i>
B.6. Na fase aguda da FC em crianças, o tratamento consiste em hidratação, analgésicos e antitérmicos, devendo-se evitar uso de salicilatos. Na fase crônica, sugere-se seguir as recomendações dos adultos, levando-se em consideração as particularidades inerentes à faixa etária. <i>Concordância: 9,48 (DP±0,785).</i>

Figura 4 – Principais manifestações clínicas atípicas da FC <sup>54,136,137</sup>.

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

Figura 5. Definição de caso de FC <sup>17,50</sup>

<b>Critérios clínicos:</b> início abrupto febre > 38,5°C e artralgia/artrite intensa de início agudo não explicada por outras condições médicas
<b>Critérios epidemiológicos:</b> indivíduo reside ou visitou área endêmica ou epidêmica no prazo de 15 dias antes do início de sintomas ou tem vínculo epidemiológico com caso confirmado
<b>Critérios laboratoriais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isolamento do CHIKV por cultura</li> <li>○ Presença de RNA do CHIKV avaliada RT-PCR</li> <li>○ Presença de anticorpos IgM específicos para CHIKV</li> <li>○ Aumento de quatro vezes nos valores de anticorpos IgG específicos para CHIKV em amostras recolhidas, pelo menos, com 10-14 dias de intervalo</li> <li>○ Detecção de anticorpos neutralizantes contra CHIKV por PRNT em soro</li> </ul>
<b>Classificação</b> <u>Caso suspeito:</u> o paciente apresenta os critérios clínicos e epidemiológicos <u>Caso confirmado:</u> quando um caso suspeito apresenta qualquer um dos critérios laboratoriais <u>Caso atípico:</u> quando há confirmação laboratorial em paciente com outras manifestações (neurológicas, cardíacas, dermatológicas, oftalmológicas, renais, respiratórias, etc)

RNA = ácido ribonucleico; PCR = reação em cadeia de polimerase; PRNT = teste de neutralização por redução de placa; CHIKV = Chikungunya vírus

Figura 6 - Critérios de classificação de doença articular inflamatória crônica (DAIC) pós-Chik<sup>29</sup>

**> 4 articulações com artrite + duração dos sintomas ≥ 6 semanas + ausência de diagnóstico alternativo**

**A. Artrite = 1 critério inflamatório**

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

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

\*Diferenciar de edema articular sem sinovite

Figura 7 - Prevalência de positividade de autoanticorpos na FC, em diversos estudos.

Estudos	N	FR +	ACPA+	FAN+	FR ou ACPA+
Lambourne et al. 2015 <sup>138</sup>	54	15%	0%	na	na
Blettery et al. 2016 <sup>72</sup>	147	0%	0%	0%	na
Chopra et al. 2008 <sup>20</sup>	156	43,3%	3,3%	na	na
Javelle et al. 2005 <sup>29</sup>	159	na	na	na	30%
Bouquillard e Combe. 2009 <sup>101</sup>	21	57,1%	28,6%	9,5%	66%
Manimunda et al. 2010 <sup>23</sup>	20	0%	5%	na	na
Minner et al. 2015 <sup>139</sup>	8	0%	0%	30%	na
Ganu e Ganu. 2011 <sup>102</sup>	16	12,5%	56,5%	na	na
Zhukov et al. 2015 <sup>140</sup>	234	25,2%	1,7%	na	na

N=número de pacientes; FR=fator reumatoide; ACPA= anticorpos antipeptídeos citrulinados; FAN=fator antinúcleo; na: não avaliado.

Figura 8 - Indicações e os possíveis achados encontrados nos exames de imagem na FC

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

AR = artrite reumatoide; EpA = espondiloartrites