

BMJ Best Practice

Infecção pelo vírus da chikungunya

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 23, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	29
Novidades	39
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	41
Prognóstico	42
Diretrizes	44
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
Recursos online	46
Referências	47
Imagens	55
Aviso legal	57

Resumo

- ◇ Doença de notificação compulsória. É importante distinguir da infecção pelos vírus da dengue e da Zika, que são transmitidos pelo mesmo vetor.
- ◇ A maioria dos pacientes tem recuperação completa, mas alguns desenvolvem doença articular crônica, caracterizada por poliartrite e manifestações sistêmicas que podem durar meses ou anos e lembrar artrite reumatoide ou espondiloartropatia soronegativa.
- ◇ Tem distribuição global, devida a uma mutação genética que permite ao vírus ser transmitido pelas espécies de mosquitos *Aedes albopictus* (um vetor *Aedes* mais disseminado), bem como o *Aedes aegypti*. Casos adquiridos localmente foram relatados nos EUA e na Europa.
- ◇ O diagnóstico tem como base as manifestações clínicas e os indícios epidemiológicos. A confirmação é obtida por meio da detecção sorológica de anticorpos. A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real pode ser usada para determinar se um paciente está infectado pelo vírus da chikungunya, da Zika ou da dengue em um único exame. Pode ocorrer coinfeção.
- ◇ Não existe vacina nem tratamento específico. A melhor forma de prevenção é evitar as picadas do mosquito.

Definição

O vírus da chikungunya (também conhecido como CHIKV) é um alfavírus transmitido pelas espécies de mosquitos *Aedes*. Chikungunya significa "aquilo que se dobra" no idioma maconde (falado em uma área fronteira entre Moçambique e Tanzânia, onde foi descrito o primeiro surto), e se refere à artrite que a infecção pode causar. Febre e dores nas articulações são as manifestações mais comuns da infecção, que pode lembrar outras doenças virais, como a dengue. A doença em geral é autolimitada, mas alguns casos podem evoluir para uma condição crônica com artrite debilitante.

Epidemiologia

O vírus da chikungunya foi isolado pela primeira vez na Tanzânia em 1952.[6] Desde então, surtos ocasionais ocorrem na África, Ásia e no subcontinente indiano, tendo o maior deles ocorrido na Ilha de Reunião, no Oceano Índico, onde cerca de 35% dos 750,000 habitantes da ilha foram infectados em 2005 e 2006.[7] Desde então, a doença se espalhou para todos os continentes, atingindo as Américas através das ilhas do Caribe em 2013.[8] A maior mobilidade das pessoas através dos países, a adaptação do vírus a um vetor mais disseminado (*Aedes albopictus*) e as mudanças climáticas favoreceram a disseminação global da doença.

Há relatos de transmissão localmente adquirida (autóctone) na Itália, França e nas Américas.[9] A transmissão autóctone já foi relatada em 48 países e territórios nas Américas desde o surto inicial em 2013.[10] Houve 61,613 casos suspeitos e 123,087 casos confirmados de infecção localmente adquirida relatados nas Américas em 2017.[11]

[Pan American Health Organization: chikungunya – data, maps and statistics]

A transmissão foi relatada pela primeira vez na Europa em 2007, com 478 casos confirmados (a maioria relacionada a viagens) relatados em 2015. O maior número de casos foi relatado na Espanha, Alemanha, Reino Unido e França.[12] Surtos foram relatados na Itália e na França em 2017.

Os surtos mais recentes ocorreram no Quênia, em fevereiro de 2018, e no Sudão, em outubro de 2018.[13] [14]

O primeiro caso localmente adquirido nos Estados Unidos foi relatado em Miami, em junho de 2014. Entre 2014 e 2015, foram relatados 13 casos localmente adquiridos; não houve outros relatos desde então. No total, foram relatados 55 casos associados a viagens nos EUA em 2018 (desde 2 de outubro de 2018).[15] A transmissão autóctone foi também relatada em territórios dos EUA, com 39 casos em Porto Rico, em 2017, e 2 casos até agora em 2018 (desde 2 de outubro de 2018).[15] Devido à disseminação do mosquito vetor, é possível que ocorra um surto nos Estados Unidos. Como os cidadãos dos EUA tendem a passar menos tempo ao ar livre e a disponibilidade de ar condicionado é ampla, a epidemia provavelmente não será tão extensa quanto em outros países.[16] Como a doença está ficando mais prevalente no Caribe e nas Américas, é provável que mais casos relacionados a viagens nos EUA sejam relatados nessas regiões.

[CDC: chikungunya virus in the United States]

Estima-se que, conforme as mudanças climáticas avançam, ambientes mais quentes e secos facilitem a expansão dos vetores para áreas antes consideradas frias demais para garantir a sua sobrevivência.[17]

[WHO: chikungunya - disease outbreak news]

Etiologia

O vírus chikungunya é transmitido por artrópodes (arbovírus) e pertence à família Togaviridae e ao gênero Alphavirus. O vírus está relacionado ao complexo antigênico Semliki Forest, um grupo de vírus que podem estar associados a sintomas articulares nos seres humanos.[18] Várias espécies de mosquitos *Aedes* podem transmitir o vírus; no entanto, os vetores mais comuns são o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. Esses mosquitos podem ser identificados pelas listras e pela posição em que permanecem, com o corpo reto. Somente a picada do mosquito fêmea é considerada infecciosa, pois o repasto sanguíneo é necessário para a formação de ovos.

O vírus é mantido na natureza por 2 ciclos: silvático e urbano. No ciclo silvático, os mosquitos *Aedes* transmitem a doença para primatas, roedores e pássaros. Os humanos são infectados ao viajarem por áreas com florestas. No ciclo urbano, os mosquitos transmitem a doença entre os humanos.[19]

O vírus da chikungunya é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) que inclui 3 linhas filogeneticamente separadas. Existem as linhagens Asiática e Oeste Africana, mas a linhagem Leste-Centro-Sul da África é responsável pelo maior número de casos, a partir da epidemia na Ilha Reunião.[18]

O *A. aegypti*, o mosquito responsável pela transmissão da febre amarela e da dengue, era o vetor principal do vírus antes de 2005. Desde então, o *A. albopictus* (também conhecido como mosquito tigre asiático) passou a ser o vetor mais comum. Isso ocorreu principalmente em virtude de uma mutação única no gene da proteína do envelope E1-A226V, que permitiu que o vírus se adaptasse ao *A. albopictus*, um mosquito que prospera nas regiões temperadas com uma distribuição global mais ampla, incluindo as áreas urbanas na Europa e EUA.[20]

Nos EUA, o *A. aegypti* está distribuído no sudeste e em alguns pontos nos estados que fazem fronteira com o México. Esse mosquito é comumente encontrado em ambientes internos, com as larvas se reproduzindo em recipientes dentro dos lares. O *A. albopictus* também tem uma distribuição predominante no sudeste dos EUA, mas a faixa é mais ampla, estendendo-se até Illinois, Nova York e Pensilvânia. Esse mosquito é encontrado principalmente em ambientes externos. Tanto o *A. aegypti* quanto o *A. albopictus* picam agressivamente, atacando durante o dia, com um pico ao entardecer.[21]

É possível a coinfecção com os vírus da dengue e da Zika.

Fisiopatologia

A forma mais comum de transmissão do vírus da chikungunya é por picadas de mosquito; menos comum, por transferência materno-fetal, e apenas teoricamente via transfusão sanguínea. Após um período de incubação de cerca de 2 a 4 dias (intervalo total de 1-12 dias), os sintomas da fase aguda se seguem. As manifestações clínicas estão correlacionadas a uma alta carga viral que pode chegar a 10^8 partículas virais/mL de sangue e a uma alta concentração de interferonas do tipo I e outras citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.

O vírus infecta fibroblastos e outras células via endocitose. O ácido ribonucleico (RNA) de fita simples é liberado no citoplasma das células infectadas e transformado em RNA de fita dupla (dsRNA) usando uma replicase e uma RNA polimerase viral. Esse dsRNA tem a capacidade de interagir com vários receptores do tipo Toll (3, 7 e 8) e o receptor do tipo gene I induzível por ácido retinoico (RIG-I). O inflamassoma resultante causa a liberação de interferonas do tipo I.

A resposta inflamatória inata inicial é seguida, 1 semana mais tarde, por imunidade adaptativa com respostas mediadas por anticorpos e células T.[22] Essa resposta coincide com a infiltração de células imunes nas articulações infectadas e nos tecidos adjacentes.[10]

A maioria dos casos remite após a fase inicial; no entanto, um subgrupo de pacientes pode desenvolver doença crônica com artrite e artralguas. Especula-se que seja consequência de infecção inicial maciça de monócitos/macrófagos que acabam migrando para os tecidos sinoviais e causam infecção viral crônica e desencadeamento contínuo da resposta inflamatória.[23]

Classificação

Classificação pela Universal Protein Resource (UniProt)

A árvore taxonômica do vírus da chikungunya é:

- Vírus: vírus ssRNA: SSRNA vírus de cadeia positiva, sem estágio de DNA: Togaviridae: Alphavirus: Complexo SVF: CHIKV.[1] [2]

Classificação filogenética

Existem 3 cepas filogeneticamente distintas do CHIKV:

- O genótipo Leste-Centro-Sul da África (ECSA), do qual um subtipo, a linhagem Oceano Índico (IOL), é responsável pelo maior surto
- O genótipo Asiático
- O genótipo Oeste Africano.[3]

Prevenção primária

A infecção pode ser evitada pela prevenção das picadas de mosquito. As possíveis medidas para atingir essa meta incluem: redução do tempo de exposição a ambientes externos (mosquitos podem transmitir a infecção durante todo o dia, não somente ao amanhecer ou anoitecer); uso de mangas longas; uso constante de repelentes que contenham N,N-dietil-meta-toluamida (DEET) (30% a 50%), picaridina, IR3535, óleo de eucalipto-limão ou para-mentano-diol; uso de permetrina nas roupas; combate às condições dentro ou fora da residência capazes de favorecer a criação de larvas (como remoção de recipientes que contêm água); uso de telas mosquiteiras e ar condicionado; e cuidado redobrado ao viajar a áreas endêmicas.[21] [27] [34]

Não há vacina disponível para prevenção. A maioria das candidatas a vacina está na fase pré-clínica e só foi testada em animais até o momento.[10] [35] [36] Em maio de 2018, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de tramitação rápida ("fast track") à PXVX0317, uma vacina de partículas semelhantes ao vírus da chikungunya que, atualmente, encontra-se em ensaios clínicos de fase 2.[37] A European Medicines Agency concedeu a designação de medicamentos prioritários (PRIME) à MV-CHIK, uma candidata a vacina com vetor de vírus vivo atenuado de sarampo, atualmente em ensaios clínicos de fase 2.[38] Um ensaio de fase II revelou que a MK-CHIK apresenta excelente segurança e tolerabilidade e boa imunogenicidade.[39]

Rastreamento

Geral

A maioria dos casos de infecção é autolimitada. A detecção precoce de casos não ajuda a evitar a doença crônica. Consequentemente, o rastreamento não é indicado. Ferramentas de rastreamento estão disponíveis; no entanto, elas não são usadas rotineiramente e demonstraram ser imprecisas em pacientes com 65 anos ou mais.[64]

Rastreamento em doadores de sangue

Não há casos documentados de infecção associada à transfusão sanguínea; no entanto, o risco está presente em pacientes virêmicos. É provável que os questionários de saúde detectem possíveis doadores, caso estejam com doença aguda; no entanto, em meio a um surto extenso, deve-se considerar a utilização de detecção por ácido nucleico como método de rastreamento das unidades de sangue doadas.[31]

Prevenção secundária

A educação da comunidade é importante para identificar a responsabilidade do problema e estabelecer ações para evitar a proliferação de mosquitos e evitar exposição.[55]

Especialmente em áreas não endêmicas, os indivíduos infectados devem ficar longe dos mosquitos causadores enquanto estiverem doentes, a fim de evitar novos surtos locais.

Os viajantes precisam ser orientados quanto ao risco e às precauções básicas que devem ser tomadas. Eles também têm de identificar os sintomas e buscar atendimento, se necessário.[25] [CDC: travel health notices]

As autoridades sanitárias precisam estar conscientes do risco de transmissão por transfusão sanguínea e avaliar a necessidade de rastreamento de doadores em situações epidêmicas.[31]

É uma doença de notificação compulsória em alguns países.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 62 anos de idade com história de diabetes mellitus e hipertensão apresenta-se após uma viagem a Porto Rico com queixa de 4 dias de febre associada a calafrios e artralgia e mialgia graves afetando mãos, cotovelos, joelhos e quadris. A dor é debilitante e impede que ela caminhe sem ajuda. Ao exame físico, a mulher apresenta exantema maculopapular fraco afetando o tronco e os membros. Ocorre também edema das duas mãos. O hemograma completo e os testes bioquímicos não mostram nada digno de nota, com exceção de linfopenia e hiperglicemia. O teste sorológico para dengue é negativo. A imunoglobulina M (IgM) para o vírus da chikungunya é detectada em uma amostra obtida no dia 8 da doença. A paciente é tratada com paracetamol e hidratação. Os sintomas declinam 2 semanas após o início. Três semanas mais tarde, ela tem um surto de dores nas articulações com distribuição semelhante à apresentação original, mas sem febre nem erupção cutânea. Os sintomas reativados remitem 2 dias depois e não retornam.

Caso clínico #2

Uma mulher saudável de 25 anos de idade no terceiro trimestre de gestação se apresenta após uma viagem a Ilha Reunião, no Oceano Índico. Ela apresentou os sintomas por 3 dias, inclusive febre, cefaleia intensa e artralgias graves, predominantemente nos membros inferiores. A paciente tem úlceras aftosas na boca e gengivorragia, erupção cutânea macular leve no tronco e edema leve nos membros inferiores. A sorologia para o vírus da chikungunya no momento da apresentação é negativa; no entanto, um título na convalescença posteriormente vira positivo. A paciente é internada para observação. A evolução é complicada, com hemorragia obstétrica e parto prematuro. O neonato não tem sinais de infecção, mas 3 dias após o nascimento, tanto o teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quanto a IgM no soro são positivos.

Outras apresentações

Junto com a febre, a poliartrite é a manifestação mais comum da infecção. Qualquer articulação pode ser afetada, mas as articulações periféricas distais são mais comumente afetadas que o esqueleto axial. O envolvimento em geral é simétrico e pode ser debilitante e impedir a deambulação. A maioria dos pacientes se recupera sem sequelas; no entanto, um subgrupo de pacientes desenvolve artrite ou artralgias recorrentes ou persistentes, muitas vezes associadas a rigidez matinal. Essas manifestações podem durar de meses a anos. Às vezes os pacientes atendem aos critérios do American College of Rheumatology para artrite reumatoide.^[4] Alguns pacientes podem apresentar dor neuropática.

A evolução da doença pode ser contínua ou recidivante.^[5] Descreve-se também eritoderma difusa. Outras apresentações, como lesões vesiculares e purpúreas, também são descritas, mas com menor frequência. Hiperpigmentação centro facial e úlceras nas dobras cutâneas também podem estar presentes. É comum haver prurido. Edema facial e dos membros também foram descritos.

Manifestações neurológicas, oculares ou hemorrágicas são incomuns.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A suspeita clínica em um paciente com sintomas sugestivos e possível exposição a picadas do mosquito é essencial para o diagnóstico. A confirmação geralmente se baseia em testes sorológicos para detecção de anticorpos. É importante diferenciar da infecção pelos vírus da dengue e da Zika, pois a apresentação é semelhante, embora a coinfeção seja possível.

A infecção pelo vírus da chikungunya é uma doença de notificação compulsória em alguns países.

Manifestações clínicas

O período de incubação varia entre 1 e 12 dias, mas a maioria dos casos se apresenta 2 a 4 dias após a picada do mosquito. Um histórico de viagens recentes (para uma área endêmica em até 15 dias antes do início da infecção) e perguntas sobre exposição ao ar livre podem oferecer indícios para o diagnóstico.

A apresentação geralmente é abrupta, com febre alta e calafrios. Às vezes, os pacientes não apresentam febre. Nesses casos, em geral relata-se artralgia proeminente.

As artralgias e artrites são muito comuns. Elas tendem a afetar o esqueleto apendicular, não o axial. As articulações distais são mais comumente afetadas: tornozelos, punhos, pés e mãos. Geralmente, o envolvimento é poliarticular e simétrico. A dor pode estar associada a rigidez matinal e melhorar com atividades modestas, mas piorar com movimentos agressivos. Dorsalgia e cefaleia podem afetar até dois terços dos pacientes. Alguns pacientes podem apresentar dor neuropática.^[40]

Uma erupção cutânea inespecífica pode ocorrer em até 50% das pessoas afetadas. A erupção cutânea é maculopapular, não pruriginosa e de distribuição global. Descreve-se também eritrodermia difusa. Foram descritas outras apresentações, como lesões vesiculares e purpúreas, mas com menor frequência. Hiperpigmentação centro facial e úlceras nas dobras cutâneas também podem estar presentes, além de úlceras aftosas. O prurido é comum. Edema facial e dos membros também foram descritos.

Manifestações neurológicas (por exemplo, meningite, meningoencefalite), oculares ou hemorrágicas são incomuns. Pacientes nas extremidades etárias ou com extensa doença comórbida, inclusive condições reumatológicas crônicas, têm maior probabilidade de evoluir com gravidade.^{[41] [42]}

A manifestação mais temida da infecção é a artrite crônica, que pode durar anos a fio e ser debilitante. A forma crônica da doença em geral é poliarticular. Os sintomas podem lembrar os da artrite reumatoide (artrite em 3 ou mais articulações, artrite simétrica, artrite das mãos, erosões radiológicas ou até mesmo fator reumatoide positivo) ou espondiloartropatia soronegativa (lombalgia crônica, limitação da mobilidade espinhal lombar, sacroileíte) e, em vários casos, pacientes com infecção crônica podem preencher os critérios do American College of Rheumatology para essas doenças.^[4] Em outros casos, pode ocorrer poliartrite indiferenciada. Os sintomas podem ser contínuos ou recidivantes. Muitas vezes, os sintomas afetam de forma considerável a qualidade de vida, evitando atividades normais e trabalho.^{[43] [44]} A frequência relativa dessas manifestações é altamente variável, oscilando entre 14% e 87%.^[45]

Doenças comórbidas não predispoem as pessoas à infecção; no entanto, aquelas afetadas tendem a desenvolver um quadro clínico mais grave.^[33] Os pacientes com afecções clínicas crônicas, como diabetes e insuficiências crônicas de órgãos, tendem a ter desfechos piores. Foram relatados casos letais.^[42]

Exames laboratoriais de rotina

Os pacientes podem desenvolver linfopenia, trombocitopenia, transaminite e hipocalcemia. Os exames iniciais podem incluir hemograma completo com diferencial, testes da função hepática, perfil metabólico básico, velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa. No entanto, os resultados dos testes iniciais são inespecíficos e não ajudam a estreitar o diagnóstico diferencial.

Diagnóstico laboratorial confirmatório

O diagnóstico laboratorial geralmente ocorre por detecção de anticorpos séricos; no entanto, detecção de ácido nucleico viral ou culturas também podem ser usadas.

Nos EUA e na Europa, o método mais comum de diagnóstico confirmatório é por detecção de imunoglobulina M (IgM) por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou ensaios de imunofluorescência. Os anticorpos IgM são detectáveis após o quarto dia de infecção e desaparecem depois de cerca de 3 meses. A melhor forma de detectar a imunoglobulina G (IgG) é por imunocromatografia. Se a IgG for usada para confirmar o diagnóstico, espera-se que os títulos aumentem quatro vezes entre a doença aguda e a convalescença. Os anticorpos IgG tendem a durar anos. Para o diagnóstico sorológico, são necessários 10 a 15 mL de sangue. A amostra é transportada a 4 °C para avaliação em laboratório. Se não for processado imediatamente, o soro precisa ser separado e congelado antes do envio da amostra.

A confiabilidade e a qualidade dos laboratórios envolvidos nos testes sorológicos são considerações importantes. Um estudo mostrou que, entre 30 laboratórios internacionais, somente 6 apresentaram resultados válidos, sendo que vários deles foram incapazes de detectar corretamente anticorpos IgM.^[46]

A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real pode detectar o vírus com mais rapidez que as amostras sorológicas (a viremia é muito proeminente quando aparecem os sintomas). O teste é confiável, totalmente automatizado e pode quantificar a carga viral; no entanto, é mais caro e menos comumente disponível. Um ensaio de amplificação circular isotérmica em tempo real (RT-LAMP) é outro método de detecção de ácido nucleico que se provou útil para o diagnóstico rápido. Nos EUA, a Food and Drug Administration emitiu uma Autorização de Uso Emergencial para o ensaio Triplex RT-PCR. O ensaio permite que os médicos determinem se um paciente está infectado pelo vírus da chikungunya, da Zika ou da dengue em um só exame, em vez de se solicitarem 3 exames independentes, o que permite um diagnóstico mais rápido.^[47] A disponibilidade de testes comerciais depende do local; eles só estão disponíveis em laboratórios qualificados, e não estão disponíveis em hospitais dos EUA ou outros ambientes de atenção primária.

O vírus da chikungunya pode ser isolado por inoculação em camundongos ou por inoculação em linhagens celulares de mosquitos ou mamíferos (inclusive células HeLa e Vero); no entanto, esse método exige um laboratório com biossegurança nível 3 e os resultados demoram mais tempo, de forma que não se trata do método de detecção preferido.

Um teste diagnóstico ideal seria altamente específico e sensível, capaz de ser processado à beira do leito sem equipamentos suplementares, barato e rápido. O teste ideal ainda não está disponível.^{[46] [48] [49]}

Exames adicionais

Em pacientes com meningite ou meningoencefalite, o líquido cefalorraquidiano mostrará achados típicos de comprometimento asséptico das meninges, inclusive pleocitose leve com predominância de células mononucleares, elevação nas proteínas e glicose normal a levemente baixa.

A ressonância nuclear magnética do cérebro pode mostrar hiperintensidade nos lobos temporais e no córtex insular ou hipercaptação periventricular nos casos de encefalite, hipercaptação meníngea nos casos de meningite, várias lesões hiperintensas em T2 e na recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) nos casos de encefalomielite desmielinizante aguda.

O eletroencefalograma pode mostrar atividade elétrica generalizada nos casos de encefalopatia.

Estudos de eletromiografia e condução nervosa podem revelar neuropatia axonal motora generalizada nos casos de mielorradiculite.[50] [51]

Imagens radiológicas reumatológicas durante a fase aguda da doença não contribuem para o diagnóstico, exceto talvez para descartar outras condições. Em casos crônicos, relatou-se tendinite, derrames articulares, erosões ósseas e edema da medula óssea. As alterações destrutivas lembram a artrite reumatoide.[52] [53]

Um exame histológico placentário também pode ser feito na placenta de uma mãe infectada. O procedimento não é feito rotineiramente, pois o diagnóstico tanto na mãe quanto no neonato pode ser feito por sorologia; no entanto, pode ser considerado em casos de neonatos de baixo peso, anomalias congênitas ou natimortos.

Diagnóstico diferencial

É importante fazer a diferenciação entre as infecções por vírus da chikungunya, dengue e Zika, pois todas elas podem produzir sintomas similares, especialmente durante a fase aguda. A Organização Mundial da Saúde criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre essas três doenças.[54]

Fatores de risco

Fortes

Picadas de mosquitos *Aedes*

- Várias espécies de mosquitos *Aedes* podem transmitir o vírus; no entanto, os vetores mais comuns são *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Esses mosquitos podem ser identificados pelas listras e pela posição em que permanecem, com o corpo reto.
- O *A. aegypti* era o vetor principal antes de 2005. Desde então, o *A. albopictus* (também conhecido como mosquito tigre asiático) passou a ser o vetor mais comum. Isso ocorreu principalmente em virtude de uma mutação única no gene da proteína do envelope E1-A226V, que permitiu que o vírus se adaptasse ao *A. albopictus*, um mosquito com uma distribuição global mais ampla, incluindo áreas na Europa e EUA.[20]
- O *A. aegypti* é encontrado comumente em ambientes fechados, com as larvas se reproduzindo em recipientes dentro das casas. O *A. albopictus* é encontrado predominantemente em espaços abertos.

Tanto o *A. aegypti* quanto o *A. albopictus* picam agressivamente, atacando durante o dia, com um pico ao entardecer.[21]

viagem/residência em áreas endêmicas

- Embora os casos de transmissão local tenham sido relatados nos EUA e na Europa, ainda supõe-se que a maioria dos casos nos países industrializados seja de pessoas que retornam de viagem. Residência ou histórico de viagens recentes para uma área endêmica em até 15 dias antes do início da infecção deve levantar suspeita. Condições habitacionais e sanitárias fora dos países desenvolvidos podem favorecer a exposição a picadas de mosquitos.[24] [25]

exposição ao ar livre

- Quanto mais tempo se passa em ambientes externos, maior a probabilidade de ser exposto a picadas de mosquitos. Em um estudo com mais de 500 pessoas em uma área endêmica, passar 8 horas ou mais em ambiente externo aumentou o risco de infecção sintomática e assintomática por vírus da chikungunya.[21]

fatores ambientais que favorecem a criação de mosquitos

- Além das condições naturais, arbustos domésticos sem poda, ralos obstruídos, vasos de plantas, pneus velhos e lixeiras malcuidadas podem aumentar a densidade das larvas do mosquito. O uso de telas mosquiteiras, ar condicionado e inseticidas reduz a prevalência das larvas.[26] [27]

neonato com mãe infectada

- A transmissão vertical parece ocorrer predominantemente no terceiro trimestre e, em particular, próximo ao parto. A taxa de transmissão vertical chegou a 49% das gestantes infectadas após a semana 38, durante o surto na Ilha Reunião. Os neonatos infectados podem ter doença grave, predominantemente encefalopatia, embora a maioria dos neonatos afetados tenha doença leve ou não apresente sintomas.[28]

Fracos

baixo nível educacional

- O baixo nível educacional é um marcador de más condições socioeconômicas. Pessoas com baixo nível educacional têm maior probabilidade de ter empregos que exigem maior exposição a ambientes externos. As condições de vida dessas pessoas também podem favorecer a proliferação de mosquitos dentro ou nas proximidades de suas residências. A probabilidade de terem telas mosquiteiras ou ar condicionado também é menor.[26]

idade >40 anos

- Alguns estudos sugerem que pessoas com mais de 40 ou 50 anos de idade podem ter risco mais alto de desenvolver doença ou complicações mais graves, presumivelmente por causa das comorbidades associadas.[29]

sexo masculino

- Estudos sugerem que homens podem ter risco mais elevado de infecção, presumivelmente por conta da maior probabilidade de exposição ao ar livre.[30]

transusão sanguínea

- Os pacientes virêmicos trazem risco de transmissão caso o sangue seja doado para transfusão. Até agora, esse parece ser um risco teórico e nenhum caso foi relatado.[31]

tipo sanguíneo O positivo

- Um único estudo entre 100 famílias mostrou que pessoas com tipo de sangue O positivo são mais suscetíveis à infecção pelo vírus. Os motivos para essa associação não estão claros.[32]

doenças comórbidas (risco de doença mais grave)

- Doenças comórbidas não predispõem as pessoas à infecção; no entanto, aquelas afetadas tendem a desenvolver um quadro clínico mais grave.[33]

neonato (risco de doença mais grave)

- Ser neonato não predispõe à infecção; no entanto, aqueles afetados tendem a desenvolver quadros clínicos mais graves.[28]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os aspectos principais incluem picada de mosquito Aedes, viagem ou residência em uma área endêmica e transmissão vertical durante a gravidez.

história de picadas de mosquito (comum)

- A exposição a picadas de mosquitos em até 15 dias após o início da doença em uma área endêmica (seja por viagem ou residência) é o principal determinante para adquirir a doença. Há aumento do risco em pessoas com grau mais elevado de exposição a ambientes externos (trabalhadores ou viajantes). As condições socioeconômicas também podem predispor a um risco mais elevado, como viver em uma área sem telas mosquiteiras ou sem ar condicionado, ou residir em um lar com condições intradomiciliares ou peridomiciliares que favoreçam o criadouro dos mosquitos (recipientes com água, acúmulo de lixo).[21]

febre (comum)

- O início súbito de febre alta ($>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$]) é uma manifestação típica.[55] Os episódios de febre podem estar associados a calafrios e sudorese e durar entre 2 e 7 dias. Às vezes, ocorre um segundo pico de febre. Ausência de febre durante a doença é possível, mas rara.[41] [42]

artralgias/artrite (comum)

- Artralgia e/ou artrite periférica foram relatadas em 90% dos pacientes.[56]
- Embora tenha sido descrito envolvimento monoarticular, a doença geralmente afeta várias articulações, mais comumente as articulações distais, incluindo punhos, tornozelos, pés e mãos. Geralmente, a doença é simétrica. As articulações afetadas podem estar doloridas ou ter sinais proeminentes de inflamação, incluindo edema, calor e rubor. O envolvimento das articulações geralmente ocorre em associação com febre, mas dura mais (em média, 1-3 semanas).
- Nos casos crônicos, a doença pode se manifestar em períodos intermitentes ou persistentes de monoartrite ou poliartrite. Em alguns casos, os critérios do American College of Rheumatology para

artrite reumatoide[4] são preenchidos por pacientes afetados cronicamente pela infecção, incluindo a presença de alterações erosivas nas articulações e fator reumatoide positivo. Às vezes, a doença pode lembrar uma espondiloartropatia soronegativa com entesite (inflamação na área em que os tendões/ligamentos se inserem no osso) e dor dorsolombar.[41] [42] [43] [44]

[Fig-1]

erupção cutânea e outras manifestações dermatológicas (comum)

- Em cerca de metade dos casos, é descrito um exantema maculopapular, geralmente associado ao início de febre, mas às vezes ocorrendo após a defervescência. A erupção cutânea apresenta distribuição global, mas afeta com mais frequência os membros, e só ocasionalmente é pruriginosa.
- É comum hiperpigmentação da pele, predominantemente na face, e melhora da alteração de cor das lesões preexistentes.
- Lesões intertriginosas, perigenitais e perianais bem demarcadas, descamação cutânea, especialmente das palmas das mãos e solas dos pés, e úlceras aftosas orais também são frequentes.
- Lesões vesiculobolhosas, lesões purpúreas, lesões em alvo e eritema nodoso são incomuns.
- Erupção cutânea morbiliforme, hiperpigmentação e lesões intertriginosas também podem se manifestar na fase crônica da infecção.[41] [42]

[Fig-2]

[Fig-3]

Outros fatores de diagnóstico

doença comórbida (comum)

- Pacientes com afecções clínicas crônicas, como diabetes e insuficiência crônica de órgãos, tendem a ter desfechos piores. Foram relatados casos letais. É provável que isso esteja relacionado à imunidade comprometida.[42]

dorsalgia (comum)

- Geralmente ocorre durante o episódio febril da doença. No geral, o vírus tem preferência pelo esqueleto axial.[41] [42]

com dor neuropática (comum)

- Alguns pacientes (18.9%) podem apresentar dor neuropática causada por lesões ou disfunção no sistema nervoso.[40]

cefaleia (comum)

- Geralmente ocorre durante o episódio febril da doença. A dor retro-orbital é comum. Em raras ocasiões, é grave e associada a meningite ou meningoencefalite.[41] [42]

linfadenopatia (comum)

- Adenopatia cervical proeminente e outros aumentos de linfonodos foram reportados. As manifestações em geral ocorrem durante a doença febril.[41] [42]

manifestações oculares (comum)

- Os sintomas oculares mais comuns são fotofobia e dor retro-ocular. O sinal mais comum é inflamação conjuntival durante a doença febril. Hipópio e precipitados corneanos de uveíte aguda são observados ocasionalmente. Uveíte posterior e neurite óptica são raras.[58]

fotofobia (incomum)

- Geralmente ocorre durante o episódio febril da doença. Em raras ocasiões, é grave e associada a meningite ou meningoencefalite.[41] [42]

faringite (incomum)

- Esse sintoma pode estar presente, especialmente em crianças. Ele pode estar associado a evidências objetivas de faringite.[41] [42]

manifestações gastrointestinais (incomum)

- Dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos e inapetência podem ocorrer no início da doença.[41] [42]

manifestações neurológicas (incomum)

- Cefaleia e estado mental anormal em associação com meningite ou meningoencefalite são incomuns. Paralisia flácida aguda, encefalomielite desmielinizante aguda, síndrome de Guillain-Barré e perda auditiva sensorineural são muito raras.[57]

manifestações hemorrágicas (incomum)

- Muito raramente causa manifestações hemorrágicas. Gengivorragia, epistaxe, hematêmese e melena foram descritos em um surto que precedeu a epidemia atual.[59]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado rotineiramente em pacientes febris. Os resultados são leucocitose, neutrofilia e bandemia inespecíficas, mas proeminentes, que podem sugerir uma etiologia alternativa e não viral.[41] [42] 	leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> • Não confirmam o diagnóstico, mas podem sugerir que hepatite viral é improvável, pois, na infecção pelo vírus da chikungunya, a elevação nas aminotransferases geralmente é leve.[41] [42] 	aminotransferases levemente elevadas com fosfatase alcalina normal
velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> • Um teste eletivo correlacionado ao grau de resposta inflamatória. 	elevado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> • Um teste eletivo correlacionado ao grau de resposta inflamatória. 	elevado
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> • Avalia o volume e o estado eletrolítico do paciente e pode orientar os protocolos de reidratação e reposição de eletrólitos. • Pode mostrar uma leve hipocalcemia.[41] [42] 	eletrólitos e/ou creatinina podem refletir a depleção de volume

Exame	Resultado
sorologia <ul style="list-style-type: none"> A imunofluorescência indireta ou ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para detecção de anticorpos IgM ou IgG é a forma mais comum e menos cara para confirmar o diagnóstico. Um único resultado positivo para anticorpo IgM confirma o diagnóstico. A IgM geralmente é detectada 5 a 6 dias depois do início dos sintomas e pode durar 3 a 4 meses. A IgG exige uma elevação de quatro vezes no título entre o teste basal e as leituras na fase de convalescência pelo menos 2 semanas depois. A IgG em geral é detectada após a primeira semana da doença e permanece positiva durante anos. É importante não verificar anticorpos cedo demais na evolução da doença, pois os resultados podem ser falso-negativos.[48] 	detecção de anticorpos contra o vírus da chikungunya
teste molecular <ul style="list-style-type: none"> Testes moleculares disponíveis incluem reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real, amplificação circular isotérmica mediada por loop em tempo real (RT-LAMP) e ensaio convencional de RT-PCR. As vantagens desses métodos incluem alta sensibilidade e especificidade e diagnóstico precoce (o resultado pode ser positivo assim que o quadro clínico tornar-se aparente, pois os pacientes estarão altamente virêmicos então). As desvantagens incluem custo, menor disponibilidade dos equipamentos necessários e, pelo menos para RT-PCR em tempo real, o intenso trabalho necessário.[48] Nos EUA, a Food and Drug Administration emitiu uma Autorização de Uso Emergencial para o ensaio Trioplex RT-PCR. O ensaio permite que os médicos determinem se um paciente está infectado pelo vírus da chikungunya, da Zika ou da dengue em um só exame, em vez de solicitar 3 exames independentes, o que permite um diagnóstico mais rápido.[47] A disponibilidade de testes comerciais depende do local; eles só estão disponíveis em laboratórios qualificados, e não estão disponíveis em hospitais dos EUA ou outros ambientes de atenção primária. [CDC: revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories] 	detecção de material genético do vírus da chikungunya

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
exames de imagem musculoesquelética <ul style="list-style-type: none"> Imagens radiológicas reumatológicas durante a fase aguda da doença não contribuem para o diagnóstico, exceto talvez para descartar outras condições. Os exames de imagem podem ser indicados em pacientes com artrite crônica. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser de particular ajuda em caso de monoartrite. 	raios X articulares simples podem revelar erosões ósseas e edema medular - as alterações destrutivas lembram artrite reumatoide; TC ou RNM podem dar mais detalhes sobre o envolvimento articular, inclusive a presença de tendinite e derrame articular, ou ajudar a descartar osteomielite ou artrite séptica

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Recomendada em pacientes com suspeita de meningite ou meningoencefalite. 	hiperintensidade nos lobos temporais e no córtex insular ou hipercaptação periventricular (encefalite); hipercaptação meníngea (meningite); várias lesões hiperintensas em T2 e na recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR; encefalomielite desmielinizante aguda)
análise do líquido cefalorraquidiano <ul style="list-style-type: none"> Recomendada em pacientes com suspeita de meningite ou meningoencefalite. 	achados típicos de comprometimento asséptico das meninges, inclusive pleocitose leve com predominância de células mononucleares, elevação nas proteínas e glicose normal a levemente baixa
eletromiografia <ul style="list-style-type: none"> Indicada em casos de fraqueza ou paresia dos membros inferiores, especialmente se associada a hiporreflexia.[57] 	neuropatia axonal motora generalizada em casos de mielorradiculite
estudos da condução nervosa <ul style="list-style-type: none"> Indicada em casos de fraqueza ou paresia dos membros inferiores, especialmente se associada a hiporreflexia.[57] 	neuropatia axonal motora generalizada em casos de mielorradiculite
eletroencefalograma <ul style="list-style-type: none"> Indicada quando houver suspeita de encefalite.[57] 	identificação difusa da atividade elétrica em casos de encefalite
histologia placentária <ul style="list-style-type: none"> Exame histológico da placenta de uma mãe infectada; no entanto, isso não é rotina, pois o diagnóstico tanto na mãe quanto no neonato pode ser realizado via sorologia. Pode ser considerado em casos de neonatos de baixo peso, anomalias congênicas ou natimortos. 	sinais histológicos compatíveis com infecção placentária

Novos exames

Exame	Resultado
cultura viral ou inoculação de camundongos <ul style="list-style-type: none"> Não se utiliza isolamento viral por inoculação em camundongos nem em linhagens celulares de mamíferos ou mosquitos (inclusive as células HeLa e Vero) na prática clínica. A prática exige laboratórios com biossegurança de nível 3 e os resultados não ficam tão prontamente disponíveis quanto com os outros métodos.[48] 	cultura viral positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre da dengue	<ul style="list-style-type: none"> Quando a dengue é sintomática, as manifestações são bastante proeminentes; no entanto, vários pacientes podem ter apresentação subclínica. A infecção pelo vírus da chikungunya é quase sempre sintomática. Os sintomas nas articulações são uma importante diferença. A presença deles favorece um diagnóstico de infecção pelo vírus da chikungunya. O período de incubação da dengue pode ser mais longo, estendendo-se de 3 a 14 dias. Em casos graves, a dengue pode causar uma síndrome hemorrágica, o que é incomum com a infecção pelo vírus da chikungunya. Colapso circulatório é também característico da dengue grave. Em crianças, febre que dura <2 dias, presença de erupção cutânea concomitante com febre e uma contagem de leucócitos de >5000 células/mm³ sugerem infecção pelo vírus chikungunya. Casos de coinfeção foram descritos em áreas endêmicas.[60] [61] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da dengue se baseia na detecção de anticorpos ou no diagnóstico molecular com o uso da reação em cadeia da polimerase. A Organização Mundial da Saúde criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre as infecções pelos vírus da chikungunya, dengue e Zika.[54]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por febre, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, conjuntivite e vômitos. Os sintomas podem ser indistinguíveis da infecção pelo vírus da chikungunya ou da dengue. • Transmitidas pelos mosquitos Aedes e relatada no México, América do Sul, África e Sudeste Asiático.[62] 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é confirmado por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa. Estão disponíveis testes sorológicos, mas eles causam uma forte reação cruzada com outros flavivírus, como o vírus da dengue e o vírus do Nilo Ocidental. • A Organização Mundial da Saúde criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre as infecções pelos vírus da chikungunya, dengue e Zika.[54]
Febre amarela	<ul style="list-style-type: none"> • A infecção pode ser transmitida pelo Aedes aegypti, mas isso ocorre somente na África e na América do Sul. • Pacientes com febre amarela em geral têm uma aparência mais toxêmica e febre mais alta. O fígado pode estar aumentado e sensível à palpação. Aminotransferases elevadas são mais proeminentes. Deterioração pode ocorrer com insuficiência hepática e renal e com manifestações hemorrágicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é confirmado via detecção de IgM por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), diagnóstico molecular ou isolamento viral direto.
Infecção pelo vírus Mayaro	<ul style="list-style-type: none"> • O quadro clínico pode ser indistinguível da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a infecção por Mayaro está confinada a florestas tropicais da América do Sul. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico, semelhante ao de outros arbovírus, pode ocorrer via sorologia, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa ou isolamento viral direto.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus do Rio Ross	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico pode ser indistinguível da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a infecção pelo vírus do Rio Ross está confinada à Austrália, particularmente Queensland, Território do Norte e Austrália do Oeste tropical, Nova Guiné e algumas ilhas do Pacífico Sul. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos.
Vírus da Floresta de Barmah	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico pode ser indistinguível da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a infecção pelo vírus da Floresta de Barmah está confinada a Queensland, Austrália. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos.
Vírus O'nyong-nyong	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico pode ser indistinguível da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a infecção por O'nyong-nyong foi descrita somente no Quênia, na Tanzânia, no Congo e em Moçambique. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos.
Infecção pelo vírus Sindbis	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico pode ser indistinguível da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a infecção clínica por Sindbis em humanos foi relatada quase exclusivamente no Norte da Europa. Casos ocasionais ocorreram na Austrália, na China e na África do Sul. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febres hemorrágicas	<ul style="list-style-type: none"> • Esse é um nome abrangente que inclui doenças causadas por vírus de 4 famílias distintas: arenavírus, bunyavírus, filovírus (inclusive o Ebola) e flavivírus. As manifestações iniciais desses vírus podem se sobrepor ao quadro clínico da infecção pelo vírus da chikungunya; no entanto, a progressão para doença grave com sangramento cutâneo e mucoso e a localização geográfica relativamente contida dos casos ajuda no diagnóstico diferencial. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico se baseia na detecção de anticorpos ou diagnóstico molecular. Recomenda-se isolamento direto em laboratórios de biossegurança de nível 4.
Infecção por vírus do Nilo Ocidental	<ul style="list-style-type: none"> • A principal diferença em relação à infecção pelo vírus da chikungunya é a ausência de sintomas proeminentes nas articulações e a presença de manifestações neurológicas, inclusive meningite, encefalite e, ocasionalmente, paralisia flácida. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico baseia-se na detecção sorológica de anticorpos.
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> • A artrite reumatoide não é precedida por doença febril aguda. • A forma crônica da infecção pelo vírus da chikungunya pode ser difícil de diferenciar da artrite reumatoide, pois foram descritos casos que preenchem os critérios propostos pelo American College of Rheumatology, inclusive artrite de 3 ou mais articulações, artrite das articulações das mãos, artrite simétrica, erosões nos exames radiológicos de imagem e até fator reumatoide positivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico da artrite reumatoide se baseia em critérios clínicos, fator reumatoide positivo e presença de erosões ósseas na avaliação radiológica. Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos são menos comumente positivos na infecção pelo vírus da chikungunya.[52]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Espondiloartropatia soronegativa	<ul style="list-style-type: none"> A doença geralmente não é precedida pela forma febril. Dorsalgia é o principal sintoma, associado a rigidez proeminente e diminuição na amplitude de movimentos da coluna. A dor em geral é aliviada com exercícios. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos. Imagem da coluna e teste de HLA-B27 (antígeno leucocitário humano B27) também podem ser úteis.
Febre tifoide	<ul style="list-style-type: none"> A dissociação pulso-temperatura pode ocorrer na febre tifoide. A erupção cutânea é macular e tem preferência pela área abdominal. Hepatoesplenomegalia, hemorragia digestiva, estado mental anormal e sepse franca podem ocorrer após a terceira semana de infecção. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é confirmado pelo isolamento da <i>Salmonella enterica</i> em culturas de sangue, urina, fezes ou medula óssea. Os títulos sorológicos de anticorpos medidos durante os períodos agudo e de convalescença também podem ser usados para o diagnóstico.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> Dor óssea é menos comum. Em casos graves, podem ocorrer icterícia, insuficiência renal e sangramento. Em geral, há uma história de exposição a água e solo contaminados, ou contato com animais infectados ou suas deposições. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico depende da detecção de anticorpos, reação em cadeia da polimerase em tempo real ou, menos comumente, culturas de sangue ou urina.
Malária	<ul style="list-style-type: none"> Anemia e icterícia são mais comuns com malária. Além disso, complicações como hipoglicemia, comprometimento renal, malária cerebral e edema pulmonar não são observados na infecção pelo vírus da chikungunya. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é confirmado pela identificação direta de parasitas no esfregaço sanguíneo, pela detecção rápida de antígenos ou por testes moleculares.
Sarampo	<ul style="list-style-type: none"> O exantema começa na face e se estende de maneira centrífuga, depois escurece em 3 a 4 dias e descama após cerca de uma semana. As manchas de Koplik na mucosa bucal são patognomônicas de sarampo. Pneumonia é uma complicação frequente. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é feito pela detecção de anticorpos IgM, reação em cadeia da polimerase ou cultura viral.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Rubéola	<ul style="list-style-type: none"> É comum linfadenopatia proeminente afetando os linfonodos cervicais posteriores, auriculares posteriores e suboccipitais. Pode ocorrer enantema do palato mole (manchas de Forschheimer). Orquite pode ser uma complicação. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é feito por detecção de anticorpos ou, raramente, por meio de cultura viral.
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	<ul style="list-style-type: none"> A erupção cutânea tende a evoluir para uma aparência purpúrea. A forma clássica afeta palma das mãos e sola dos pés. As complicações comuns incluem: encefalite, síndrome do desconforto respiratório do adulto, arritmias cardíacas, coagulopatia, hemorragia digestiva e necrose cutânea. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é feito por meio de detecção de anticorpos, imunofluorescência direta ou coloração com imunoperoxidase nas biópsias de pele. Pode-se usar a reação em cadeia da polimerase, mas a sensibilidade é baixa no início da evolução da doença.
Infecção por vírus Epstein-Barr	<ul style="list-style-type: none"> Exantema maculopapular e pruriginoso pode ocorrer após a administração de ampicilina ou amoxicilina. Podem ocorrer complicações, como obstrução das vias aéreas decorrente de adenopatia maciça e ruptura esplênica. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é feito por meio da detecção de anticorpos heterófilos ou anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr e por detecção do DNA.
Síndrome retroviral aguda após infecção por HIV	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, é obtida uma história de contato sexual recente. Durante a síndrome retroviral aguda, a faringite pode ser proeminente. A erupção cutânea pode afetar palma das mãos e sola dos pés. 	<ul style="list-style-type: none"> O melhor método diagnóstico para a síndrome retroviral aguda é a reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Critérios de diagnóstico

Organização Mundial da Saúde: definição de caso de chikungunya^[55]

- Critérios clínicos: início agudo de febre $>38.5^{\circ}\text{C}$ ($>101.3^{\circ}\text{F}$) e artralgia/artrite graves não explicadas por outras doenças.
- Critérios epidemiológicos: residir ou visitar áreas epidêmicas, relatar transmissão nos 15 dias anteriores ao início dos sintomas.

- Critérios laboratoriais: pelo menos um dos testes a seguir na fase aguda:
 - Isolamento viral
 - Presença de ácido ribonucleico (RNA) viral por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR)
 - Presença de anticorpos IgM (imunoglobulina M) específicos contra o vírus em uma amostra única de soro coletada no estágio agudo ou convalescente
 - Aumento de quatro vezes nos valores de IgG em amostras coletadas com pelo menos 3 semanas de intervalo.

Possível caso: paciente que preenche os critérios clínicos.

Caso provável: paciente que preenche os critérios clínicos e epidemiológicos.

Caso confirmado: paciente que preenche os critérios laboratoriais, independentemente do quadro clínico.

Definição de caso de chikungunya pelo European Centre for Disease Control, para fins de vigilância[63]

- Critérios clínicos: início agudo de febre $>38.5^{\circ}\text{C}$ ($>101.3^{\circ}\text{F}$) e artralgia grave/incapacitante não explicada por outras doenças.
- Critérios epidemiológicos: residir ou visitar áreas epidêmicas, relatar transmissão nos 15 dias anteriores ao início dos sintomas.
- Critérios laboratoriais: pelo menos um dos testes a seguir na fase aguda:
 - Isolamento viral
 - Presença de RNA viral por RT-PCR
 - Presença de anticorpos IgM/IgG específicos contra o vírus em uma única amostra coletada de soro
 - Soroconversão para anticorpos específicos contra o vírus em amostras coletadas com pelo menos 1 a 3 semanas de intervalo.

Possível caso: paciente que preenche os critérios clínicos.

Caso provável: paciente que preenche os critérios clínicos e epidemiológicos.

Caso confirmado: paciente que preenche os critérios laboratoriais, independentemente do quadro clínico.

Nota: essa definição de caso está sendo revisada atualmente.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há tratamento antiviral específico. O manejo é basicamente de apoio. A maioria das pessoas pode ser tratada ambulatorialmente.

Tratamento não farmacológico durante a fase aguda

Os pacientes terão demandas metabólicas mais elevadas durante a doença. É necessário garantir hidratação e nutrição adequadas.

Os pacientes podem precisar afastar-se por um tempo do trabalho ou restringir-se a atividades menos vigorosas, dependendo das condições clínicas. Deve-se evitar movimentação excessiva das articulações agudamente inflamadas; no entanto, não se indica imobilização rigorosa. O repouso relativo com mobilização passiva das articulações e o incentivo de contrações musculares isométricas podem ser úteis. Fisioterapia e terapia ocupacional podem ser indicadas durante a fase de recuperação.

A aplicação de compressas mornas ou frias e banhos com água morna ou fria podem proporcionar alívio dos sintomas articulares.^[65]

Terapia farmacológica na fase aguda

Paracetamol é o tratamento de primeira escolha para manejo de febre e dor na fase aguda. Deve-se ter cuidado com pacientes que consomem medicamentos de venda livre (pois já podem conter paracetamol) e pacientes com doença hepática (inclusive usuários de álcool).

Aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser usados com cuidado nas semanas iniciais da doença, e somente após outras infecções terem sido descartadas. Esses medicamentos podem agravar manifestações hemorrágicas (incomuns em pacientes com infecção pelo vírus da chikungunya, mas preocupantes em pacientes que podem ter coinfeção com dengue). Aspirina e outros salicilatos também podem desencadear a síndrome de Reye, uma esteato-hepatite potencialmente letal associada a edema cerebral entre pacientes com síndromes virais; portanto, deve-se evitar a administração de aspirina em crianças e adolescentes. Se forem descartadas outras condições e houver persistência dos sintomas por mais de 3 a 4 semanas, poderá ser justificado um teste terapêutico com um AINE adequado. Nenhum AINE é especificamente recomendado. Sempre que um AINE for escolhido, sua eficácia deverá ser reavaliada em 7 a 10 dias e outro agente deverá ser tentado na ausência de resposta à escolha inicial. O tratamento não deve exceder 3 a 4 semanas. AINEs e aspirina não devem ser administrados a gestantes.

Tramadol e analgésicos opioides (por exemplo, hidrocodona, oxicodona, morfina) podem ser considerados em determinados casos, quando a dor não responder aos AINEs. A morfina deve ser reservada para pacientes com dor muito intensa. Os opioides devem ser usados pelo menor período possível, reduzindo-se rapidamente, e substituídos por um AINE ou pelo paracetamol.

Se a dor nas articulações não responder a analgésicos, pode haver a presença de dor neuropática. Se for constatado que a dor do paciente tem um componente neuropático (confirmado por meio do questionário Douleur Neuropathique 4 [DN4]), indica-se amitriptilina ou gabapentina. Tramadol também pode ser útil na presença de dor neuropática.^[40]

A única indicação de uso agudo de corticosteroides no início da evolução da infecção é comprometimento neurológico progressivo (por exemplo, encefalopatia, uveíte, neurite óptica,

encefalomielite desmielinizante aguda ou neuropatia). O uso de corticosteroides para o controle da artrite ou de outros sintomas reumatológicos no início da doença pode estar associado à recorrência dos sintomas. Em pacientes com manifestações poliarticulares que persistem por mais de 3 a 4 semanas e não reagem a AINEs, é razoável realizar uma tentativa com corticosteroides.[55] [65] [66]

Em pacientes agudamente doentes que exigem hospitalização, indica-se o manejo adequado de distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio ácido-básico.

A utilização de adesivos transdérmicos com AINEs ou géis pode proporcionar alívio em casos de sinovite, bursite, artralgia e artrite. AINEs tópicos, em vez de orais/sistêmicos, são aceitáveis durante a fase inicial do curso da condição. Quando bursite ou artrite estiver associada a coleções de fluidos sem resposta clínica a outras medidas, pode-se usar aspiração e infiltração com corticosteroides.

Terapia farmacológica na fase crônica

Há uma carência de protocolos clínicos que deem suporte a recomendações de tratamento em pacientes com manifestações de infecção crônica; no entanto, recomendações estão disponíveis nas diretrizes francesas e brasileiras.[40] [65]

Em pacientes que desenvolvem sintomas que lembram artrite reumatoide pelo menos 12 semanas após o início da doença, são indicados medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs), particularmente em pacientes com anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) positivos. O MARMD de escolha é a hidroxicloroquina. O metotrexato é uma opção de segunda linha. Opções alternativas incluem monoterapia com leflunomida e sulfassalazina.[40] [52] [65] [67] [68] Embora haja uma carência de dados que comparem a hidroxicloroquina e o metotrexato, a hidroxicloroquina geralmente é a recomendação de primeira linha porque tem um melhor perfil de efeitos adversos em comparação com o metotrexato, que está associado à hepatotoxicidade e à mielotoxicidade. Se a dor persistir após uma tentativa terapêutica de 6 semanas com hidroxicloroquina, a sulfassalazina poderá ser adicionada. Se o tratamento combinado não for efetivo, poderá ser prescrito ao paciente o metotrexato.[40] Uma revisão sistemática constatou que a terapia tripla com metotrexato em combinação com hidroxicloroquina e sulfassalazina foi superior à monoterapia com hidroxicloroquina isoladamente; no entanto, são necessárias mais pesquisas para que se possa recomendar este tratamento.[69]

Pacientes com sintomas que lembram espondiloartropatia 12 ou mais semanas após o início da doença devem ser tratados preferencialmente com AINEs. O metotrexato e a sulfassalazina podem ser usados como agentes de segunda linha. Os agentes biológicos, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (por exemplo, infliximabe), só devem ser usados em casos refratários.[65] [70]

Para pacientes com poliartrite indiferenciada (inflamação de múltiplas articulações que não se assemelha a artrite reumatoide nem espondiloartropatia) 12 ou mais semanas após o início da doença, AINEs também são a primeira opção de terapia, seguidos por corticosteroides. Casos refratários podem ser tratados com metotrexato.[65] [71]

Os MARMDs só devem ser prescritos por um especialista e o tratamento deve ser gerenciado sob supervisão de um reumatologista. É necessário realizar monitoramento clínico e laboratorial antes e durante o tratamento. Os pacientes devem ser avaliados a cada 6 semanas. Em geral, utiliza-se a escala visual analógica para avaliar a intensidade da dor. O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente estiver sem dor.

Tratamento de complicações

Corticosteroides tópicos, agentes cicloplégicos e medicamentos para aliviar a pressão intraocular são úteis na uveíte anterior.[58] O tratamento com corticosteroides é indicado em casos de encefalopatia, uveíte, neurite óptica, encefalomielite desmielinizante aguda ou neuropatia.[50] [51] [57] [58]

Consulta com especialistas

Quando houver dúvidas sobre o diagnóstico ou preocupações acerca de coinfeção com outros vírus e em casos de febre persistente ou manifestações atípicas, é adequado consultar um especialista em doenças infecciosas. Em casos de meningite ou meningoencefalite, recomenda-se uma consulta neurológica. Um parecer da Reumatologia é recomendado para pacientes com sintomas semelhantes a artrite reumatoide, espondiloartropatia ou poliartrite indiferenciada crônica.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
infecção aguda	
1a	cuidados de suporte
mais	paracetamol
adjunto	uso cauteloso de anti-inflamatório não esteroide (AINE) oral; ou analgésico opioide
adjunto	amitriptilina ou gabapentina
adjunto	tratamento de complicações neuro-oftalmológicas
adjunto	anti-inflamatório não esteroide (AINE) tópico
adjunto	aspiração da articulação e infiltração de corticosteroide

Em curso (resumo)	
artrite de duração mais longa: sintomas de artrite reumatoide	
1a	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
artrite de duração mais longa: sintomas de espondiloartropatia	

Em curso		(resumo)
	1a	anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
artrite de duração mais longa: poliartrite indiferenciada		
	1a	anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou corticosteroide ou metotrexato

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

infecção aguda

1a cuidados de suporte

- » Os pacientes têm aumento das demandas metabólicas e deve-se assegurar hidratação e nutrição adequadas.
- » Os pacientes podem precisar ausentar-se temporariamente do trabalho ou limitar-se a atividades menos vigorosas.
- » Deve-se evitar movimentação excessiva das articulações agudamente inflamadas; no entanto, não se indica imobilização rigorosa. Repouso relativo com mobilização passiva das articulações e estimulação de contrações musculares isométricas. Fisioterapia e terapia ocupacional podem ser indicadas durante a fase de recuperação.
- » A aplicação de compressas mornas ou frias e banhos com água morna ou fria podem proporcionar alívio dos sintomas articulares.
- » Quando houver dúvidas sobre o diagnóstico ou preocupações acerca de coinfeção com outros vírus e em casos de febre persistente ou manifestações atípicas, é adequado consultar um especialista em doenças infecciosas. Em casos de meningite ou meningoencefalite, recomenda-se uma consulta neurológica.

mais paracetamol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 4000 mg/dia

- » Paracetamol é o tratamento de primeira escolha para manejo de febre e dor na fase aguda.
- » Deve-se ter cuidado com pacientes que consomem medicamentos de venda livre (pois também podem conter paracetamol) e pacientes

Agudo

com doença hepática (inclusive usuários de álcool).

» A administração regular é preferível à administração "quando necessário".

adjunto

uso cauteloso de anti-inflamatório não esteroide (AINE) oral; ou analgésico opioide

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças: ≥ 6 meses de idade: 4-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas, máximo de 40 mg/kg/dia; adultos: 200-400 mg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 250-500 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

OU

» **celecoxibe**: crianças ≥ 2 anos de idade 10-25 kg: 50 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥ 2 anos de idade e > 25 kg: 100 mg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 200 mg/dia por via oral administrados em dose única ou em 2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **paracetamol/hidrocodona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 2.5 a 10 mg por via oral a cada 4-6 horas
A dosagem refere-se ao componente de hidrocodona. Dose máxima de 4000 mg/dia do componente paracetamol. A monoterapia com paracetamol deve ser interrompida.

OU

» **tramadol**: adultos: 50-100 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas, máximo de 400 mg/dia

OU

Agudo

» **oxicodona**: adultos: 5-15 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas

OU

» **sulfato de morfina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 15-30 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas

» Aspirina e AINEs sistêmicos devem ser usados com cautela, nas semanas iniciais da doença, e evitados até que outras infecções tenham sido descartadas, pois podem agravar manifestações hemorrágicas (incomuns na infecção pelo vírus da chikungunya, mas preocupantes em pacientes que podem estar coinfectados com dengue). A aspirina e outros salicilatos também podem desencadear a síndrome de Reye, uma esteato-hepatite potencialmente letal associada a edema cerebral entre pacientes com síndromes virais; portanto, deve-se evitar a administração de aspirina em crianças e adolescentes. Contudo, se forem descartadas outras condições e houver persistência dos sintomas por mais de 3 a 4 semanas, pode-se fazer uma tentativa terapêutica com um AINE oral adequado. Nenhum AINE é especificamente recomendado. As recomendações abaixo foram baseadas na opinião de especialistas. Sempre que um AINE for escolhido, sua eficácia deverá ser reavaliada em 7 a 10 dias e outro agente deverá ser tentado se não houver resposta. O tratamento não deve exceder 3 a 4 semanas. AINEs e aspirina não devem ser administrados a gestantes.

» Tramadol e analgésicos opioides (como hidrocodona/paracetamol, oxicodona, morfina) podem ser considerados em determinados casos, quando a dor não responder aos AINEs. A morfina deve ser reservada para pacientes com dor muito intensa. Se for selecionado hidrocodona/paracetamol, deve-se suspender a monoterapia com paracetamol. Os opioides devem ser usados pelo menor período possível, reduzindo-se rapidamente, e substituídos por um AINE ou pelo paracetamol.

» A administração regular é preferível à administração "quando necessário".

adjunto **amitriptilina ou gabapentina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **amitriptilina**: adultos: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **gabapentina**: adultos: 300 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

» Se a dor nas articulações não responder a analgésicos, pode haver a presença de dor neuropática.

» Se for constatado que a dor do paciente tem um componente neuropático (confirmado por meio do questionário Douleur Neuropathique 4 [DN4]), indica-se amitriptilina ou gabapentina.[40]

» A gabapentina é preferível em pacientes idosos porque a amitriptilina pode causar sedação. Ela também é preferível em pacientes com história de arritmias. A dose deve ser baixa no início e aumentada gradualmente de acordo com a resposta.

» Esses agentes podem ser usados em conjunto com outros analgésicos.

» A resposta deverá ser avaliada após 15 dias.

adjunto

tratamento de complicações neuro-oftalmológicas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento com corticosteroides é indicado em casos de encefalopatia, uveíte, neurite óptica, encefalomielite desmielinizante aguda ou neuropatia.[50] [51] [57] [58]

» Corticosteroides tópicos, agentes cicloplégicos e medicamentos para aliviar a pressão intraocular são úteis na uveíte anterior.[58]

» Consulte um especialista para obter orientação quanto à escolha do(s) agente(s) e da dose.

adjunto

anti-inflamatório não esteroideal (AINE) tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **diclofenaco tópico**: (gel a 1%) adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) até quatro vezes ao dia

OU

» **diclofenaco epolamina tópico**: (adesivo transdérmico a 1.3%) adultos: aplicar um adesivo na área afetada duas vezes ao dia

» AINEs sob a forma de adesivo transdérmico ou gel podem proporcionar alívio em casos de sinovite, bursite, artralgia e artrite. AINEs tópicos, em vez de orais/sistêmicos, são aceitáveis durante a fase inicial do curso da condição. O ideal é que o tratamento não dure mais de 2 semanas.

adjunto **aspiração da articulação e infiltração de corticosteroide**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **acetato de metilprednisolona**: adultos: 4-80 mg por injeção intra-articular em dose única (articulações pequenas: 4-10 mg; articulações médias: 10-40 mg; articulações grandes: 20-80 mg)

» Quando bursite ou artrite estiver associada a coleções de fluidos que não respondem a outras medidas, pode-se usar aspiração e infiltração de corticosteroides. O ideal é que este tratamento não seja oferecido mais de uma vez.

Em curso

artrite de duração mais longa: sintomas de artrite reumatoide

1a medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Opções primárias

» **hidroxicloroquina**: adultos: 6 mg/kg/dia por via oral, máximo de 600 mg/dia

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: adultos: 6 mg/kg/dia por via oral, máximo de 600 mg/dia

-e-

» **sulfassalazina**: adultos: 0.5 a 1 g/dia por via oral inicialmente, aumentar gradualmente de

Em curso

acordo com a resposta, máximo de 2-3 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **metotrexato**: adultos: 7.5 mg por via oral uma vez por semana, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: adultos: 5 mg por via oral uma vez por semana no dia seguinte à dose de metotrexato

Opções terciárias

» **leflunomida**: adultos: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

OU

» **sulfassalazina**: adultos: 0.5 a 1 g/dia por via oral inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 2-3 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

» Para pacientes que desenvolvem sintomas semelhantes aos de artrite reumatoide pelo menos 12 semanas após o início da doença, MARMDs são indicados, particularmente em pacientes com anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos positivos.

» O MARMD de escolha é a hidroxicloroquina. O metotrexato é uma opção de segunda linha. Embora haja uma carência de dados que comparem a hidroxicloroquina e o metotrexato, a hidroxicloroquina geralmente é a recomendação de primeira linha porque tem um melhor perfil de efeitos adversos em comparação com o metotrexato, que está associado a hepatotoxicidade e a mielotoxicidade. A hidroxicloroquina não é recomendada para pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase por causa do aumento do risco de efeitos hematológicos adversos. Se a dor persistir após uma tentativa terapêutica de 6 semanas com hidroxicloroquina, a sulfassalazina poderá ser adicionada. Se o tratamento combinado não for efetivo, poderá ser prescrito ao paciente o metotrexato. Ácido fólico é recomendado em combinação com metotrexato para diminuir o risco de efeitos adversos. Opções alternativas incluem monoterapia com leflunomida e sulfassalazina.[40] [52] [65] [67] [68]

Em curso

» Esses medicamentos devem ser prescritos exclusivamente por um especialista e o tratamento deve ser supervisionado por um reumatologista. É necessário realizar monitoramento clínico e laboratorial antes e durante o tratamento. Os pacientes devem ser avaliados a cada 6 semanas. Em geral, utiliza-se a escala visual analógica para avaliar a intensidade da dor. O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente estiver sem dor.

**artrite de duração mais longa:
sintomas de espondiloartropatia**
1a anti-inflamatório não esteroidal (AINE) ou medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças: ≥ 6 meses de idade: 4-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas, máximo de 40 mg/kg/dia; adultos: 200-400 mg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 250-500 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

OU

» **celecoxibe**: crianças ≥ 2 anos de idade 10-25 kg: 50 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥ 2 anos de idade e > 25 kg: 100 mg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 200 mg/dia por via oral administrados em dose única ou em 2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **metotrexato**: adultos: 7.5 mg por via oral uma vez por semana, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: adultos: 5 mg por via oral uma vez por semana no dia seguinte à dose de metotrexato

OU

Em curso

» **leflunomida**: adultos: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

OU

» **sulfassalazina**: adultos: 0.5 a 1 g/dia por via oral inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 2-3 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **infiximabe**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com sintomas parecidos com os da espondiloartropatia 12 semanas ou mais após o início da doença devem ser tratados preferencialmente com AINEs. O tratamento não deve exceder 3 a 4 semanas.

» O metotrexato e a sulfassalazina também podem ser usados como alternativas de segunda linha. Os agentes biológicos, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (por exemplo, infiximabe), só devem ser usados em casos refratários. O ácido fólico é recomendado em combinação com o metotrexato para diminuir o risco de efeitos adversos.

» Os MARMDs só devem ser prescritos por um especialista e o tratamento deve ser gerenciado sob supervisão de um reumatologista. É necessário realizar monitoramento clínico e laboratorial antes e durante o tratamento. Os pacientes devem ser avaliados a cada 6 semanas. Em geral, utiliza-se a escala visual analógica para avaliar a intensidade da dor. O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente estiver sem dor.

**artrite de duração mais longa:
poliartrite indiferenciada**
1a anti-inflamatório não esteroidal (AINE) ou corticosteroide ou metotrexato

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças: ≥6 meses de idade: 4-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas, máximo de 40 mg/kg/dia; adultos: 200-400 mg por via oral a cada 4-6 horas, máximo de 2400 mg/dia

OU

Em curso

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 250-500 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

OU

» **celecoxibe**: crianças ≥ 2 anos de idade 10-25 kg: 50 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥ 2 anos de idade e > 25 kg: 100 mg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 200 mg/dia por via oral administrados em dose única ou em 2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças e adultos: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por até 2 semanas

OU

» **acetato de metilprednisolona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 120 mg por via intramuscular uma vez ao dia por 3 dias

Opções terciárias

» **metotrexato**: adultos: 7.5 mg por via oral uma vez por semana, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: adultos: 5 mg por via oral uma vez por semana no dia seguinte à dose de metotrexato

» Em pacientes com poliartrite indiferenciada às 12 semanas ou mais após o início da doença, AINEs são o tratamento de primeira escolha. O tratamento não deve exceder 3 a 4 semanas.

» Uma opção alternativa é um corticosteroide. A terapia oral é preferível; no entanto, a terapia parenteral pode ser considerada em casos mais graves.

» Casos refratários podem ser tratados com metotrexato. Ácido fólico é recomendado em combinação com metotrexato para diminuir o risco de efeitos adversos. Ele deve ser prescrito exclusivamente por um especialista e o tratamento deve ser supervisionado por um reumatologista. É necessário realizar

Em curso

monitoramento clínico e laboratorial antes e durante o tratamento.

» Os pacientes devem ser avaliados a cada 6 semanas. Em geral, utiliza-se a escala visual analógica para avaliar a intensidade da dor. O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente estiver sem dor.

Novidades

Cloroquina

A cloroquina é teoricamente efetiva contra o vírus da chikungunya por meio da inibição de enzimas virais, da prevenção de entrada de vírus, do comprometimento da maturação viral ou da melhora da resposta imunológica à infecção. Um antigo estudo-piloto aberto em 10 pacientes recebendo cloroquina por 20 semanas sugeriu uma melhora subjetiva e objetiva na maioria dos pacientes, incluindo diminuição na rigidez matinal e números mais baixos no Índice Articular de Ritchie (uma avaliação numérica de dor articular em pacientes com artrite reumatoide).^[72] No entanto, um ensaio clínico intervencionista mais recente baseado na comunidade entre mais de 500 pacientes não mostrou uma vantagem da cloroquina em relação ao meloxicam (um anti-inflamatório não esteroidal) para tratar dor musculoesquelética precoce e artrite após infecção aguda.^[73] Um estudo placebo-controlado em 54 pacientes mostrou que pacientes recebendo cloroquina tiveram mais artralgia que pacientes recebendo placebo 200 dias após a ocorrência da infecção.^[74]

Ribavirina

A ribavirina tem atividade antiviral in vitro contra o vírus da chikungunya e efeitos sinérgicos em combinação com interferona. No entanto, sua utilização na prática clínica é bastante escassa. Em 7 de 10 pacientes com dor incapacitante, a ribavirina pareceu ser efetiva, aliviando a dor e permitindo que os pacientes recuperassem a capacidade de andar após uma terapia de 7 dias.^[75]

Alfainterferona

A interferona com vetor adenoviral injetado em camundongos tem um efeito preventivo contra artralgia quando usada até 24 horas após um teste de desafio com o vírus da chikungunya. Estudos in vitro também sugerem inibição da replicação viral em células Vero, uma ação sinergicamente potencializada pelo uso concomitante de ribavirina.^[76] ^[77]

Outras terapias

Existem várias outras terapias sendo desenvolvidas, incluindo umifenovir,^[78] 6-azauridina,^[77] decanoil-RVCR-CMK,^[79] 5,7 di-hidroxi flavonas,^[80] harringtonina,^[81] ácido micofenólico,^[82] clorpromazina,^[83] ácido poli-inosínico:policitidílico,^[84] RNA pequeno interferente^[85] ^[86] e trigocherrierin A.^[87] No entanto, esses medicamentos estão somente nos primeiros estágios dos estudos clínicos. Os estudos para descoberta de medicamentos estão se concentrando nos inibidores de replicação viral e na inibição da proteína de choque térmico HSP90, nas quinases e em outras vias de sinalização celular.^[10] Imunoterapias existentes, como fingolimode, abatacepte e tofacitinibe, também estão sendo estudadas.^[88] ^[89]

Recomendações

Monitoramento

Após a visita inicial, um paciente estável deve retornar em até 1 semana para discutir os exames confirmatórios e descartar outras condições, em particular a dengue. Na segunda visita, deve-se fornecer orientações adicionais sobre a natureza autolimitada da doença. Devem ser discutidas possíveis complicações com ênfase na progressão das manifestações crônicas, especialmente em pacientes com risco mais elevado (idade avançada, condições reumatológicas preexistentes, imunossupressão, pacientes com comorbidades).

Não existe visita de acompanhamento padrão recomendada após a visita inicial; no entanto, se os sintomas persistirem ou recorrerem após 3 a 4 semanas, indica-se monitoramento clínico adicional.

Caso se desenvolvam sintomas reumatológicos crônicos, a medição dos reagentes da fase aguda, como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, pode ser útil para monitoramento. O fator reumatoide e os anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos podem ser testados. Radiografias das articulações afetadas também podem ser obtidas. Em geral, as radiografias das mãos são as mais úteis.

Não há indicação para repetir a sorologia; no entanto, em casos crônicos, a persistência do anticorpo imunoglobulina M foi descrita e pode ajudar a confirmar que as manifestações não são decorrentes de outras doenças.

Caso se estabeleça uma infecção crônica e os sintomas não sejam controlados com os analgésicos habituais, deve-se considerar o encaminhamento a um reumatologista e o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença.

Instruções ao paciente

A maioria dos pacientes consegue cuidar de si próprios em casa. Repousar em um ambiente aquecido e evitar umidade é razoável. Esforço físico leve é aceitável, mas os pacientes devem evitar o uso excessivo das articulações, pois isso pode contribuir para mais inflamações. Se forem usadas compressas, as frias são melhores que as quentes.

Os pacientes devem manter nutrição e hidratação adequadas para repor a energia e manter em alta as demandas metabólicas de uma doença aguda.

Os pacientes podem usar paracetamol para controle da dor. Os anti-inflamatórios não esteroidais também podem ser usados com cautela. A aspirina deve ser evitada em crianças e adolescentes, em razão do risco de síndrome de Reye.

Os pacientes devem buscar atendimento médico se houver febre persistente por mais de 5 a 7 dias, dor intensa que não melhora com o uso de paracetamol ou quaisquer evidências de sangramento, vômitos intensos ou evidência de hipoperfusão (por exemplo, tontura postural, sede excessiva, membros frios ou diminuição do débito urinário).^[55]

[WHO: [chikungunya fact sheet](#)]

[CDC: [chikungunya virus](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações obstétricas	curto prazo	baixa
<p>A maioria das gestantes tem apresentação autolimitada da doença. Gestantes infectadas podem exigir hospitalização com mais frequência que gestantes não infectadas; no entanto, importantes desfechos obstétricos, como sangramento obstétrico, número de cesáreas, nascimentos pré-termo, baixo peso ao nascer, natimortos, malformações congênitas e internação de neonatos pareceram não ter sido afetados pela presença da infecção pelo vírus da chikungunya. O estudo histológico de placentas em mulheres infectadas não mostrou evidências de infecção (somente 1 placenta infectada entre as 624 estudadas).^[96]</p> <p>Houve relatos isolados de neonatos infectados no último trimestre da gestação e nascidos com doença neurológica ou miocárdica e com complicações hemorrágicas.^[96]</p>		
complicações hemorrágicas	curto prazo	baixa
<p>Manifestações hemorrágicas são incomuns e mais sutis que na dengue. Casos de gengivorragia, epistaxe, hematêmese e melena foram descritos em uma série antiga, predominantemente em crianças. A trombocitopenia, se ocorrer, em geral é leve.^[59]</p>		
complicações oculares	variável	média
<p>A uveíte anterior é considerada a complicação ocular mais comum. Foram descritas duas variantes: uma forma granulomatosa e uma não granulomatosa. Em alguns casos, podem ocorrer infiltrados dendríticos semelhantes aos observados na ceratite herpética. Precipitados e sinéquias podem se desenvolver na câmara anterior do olho e a pressão intraocular pode estar elevada. Os corticosteroides tópicos, agentes cicloplégicos e medicamentos para aliviar a pressão intraocular são úteis na uveíte anterior. Os sintomas geralmente são de curta duração.</p> <p>A conjuntivite também é comum e pode ser mais frequente que a uveíte anterior; contudo, em virtude da apresentação leve habitual, muitas vezes é menos reportada.</p> <p>O envolvimento do segmento posterior do olho é menos frequente, mas pode ocorrer e incluir retinite, coroidite e neurite óptica. A fundoscopia e a angiografia na retinite assemelham-se a infecção herpética com evidência de vazamento vascular e áreas de não perfusão capilar. Suspeita-se que o mimetismo antigênico entre os antígenos do vírus da chikungunya e as proteínas do tecido do hospedeiro causem uma resposta imune tardia que explica as manifestações clínicas. O tratamento com esteroides sistêmicos é indicado nessas situações. A recuperação é mais longa e, em caso de neurite óptica, podem ocorrer danos oculares permanentes.</p> <p>Episclerite, panuveíte, panoftalmite, oftalmoplegia externa bilateral e várias hemianopsias foram descritas, mas são incomuns.^[58]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações reumáticas	variável	média
<p>Uma revisão sistemática constatou que mais da metade dos infectados apresentará sintomas articulares crônicos.[95] Os pacientes podem desenvolver poliartrite simétrica que, em geral, é incapacitante e se assemelha a artrite reumatoide, mas monoartrite ou oligoartrite crônica também podem ocorrer após a infecção aguda. A evolução pode ser contínua ou recidivante. No geral, a dor associada a essas artrites tende a diminuir com o tempo, mas pode persistir por meses e anos. Exames radiológicos podem mostrar erosões ósseas focais, derrames articulares e bursite. As manifestações clínicas podem estar associadas à persistência de anticorpos IgM (imunoglobulina M) e aos níveis de interleucina-6 no soro e, às vezes, a fator reumatoide ou a anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos positivos.</p> <p>Atualmente não há evidências de uma relação definitiva entre a infecção inicial e o desenvolvimento de artrite crônica.[91] No entanto, 3 fatores foram associados à progressão para a doença crônica em um estudo: idade 45 a 59 anos (RC [razão de chances] ajustada: 6.4, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1.8, 22.1) ou ≥60 anos (RC ajustada: 22.3, IC de 95%: 6.3, 78.1), envolvimento articular inicial grave (RC ajustada: 5.5, IC de 95%: 2.2, 13.8) e altos títulos de IgG para o vírus da chikungunya no início da doença (RC ajustada: 6.2, IC de 95%: 2.8, 13.2, por aumento de 1 unidade).[5] [92] [93] [94]</p> <p>Um caso de síndrome do túnel do carpo foi relatado.[97]</p>		
manifestações sistêmicas	variável	média
<p>Além dos sintomas reumatológicos, os pacientes podem apresentar dor neuropática que afeta os membros superiores e inferiores, cefaleia crônica, fadiga, astenia e depressão até 6 anos após a infecção aguda, em associação a escores significativamente baixos em diferentes escalas da qualidade de vida (como a pesquisa de saúde em formulário curto com 36 itens [SF-36], Arthritis Impact Measurement Scales 2 [AIMS2-SF, Escala 2 de medição do impacto da artrite] e General Health Questionnaire [GHQ-12, Questionário de saúde geral]).[58] [94]</p>		
complicações neurológicas	variável	baixa
<p>Assim como com outros alfavírus, o vírus da chikungunya pode ter avidéz neurotrópica. Em modelos experimentais, o vírus pode se disseminar para o sistema nervoso central, com preferência particular pelos plexos coróides e leptomeninges. Talvez por causa dessa tendência, as complicações neurológicas mais comuns incluem meningoencefalite, meningoencefalomielorradiculite, mielorradiculite, mielite e mieloneuropatia. Essas manifestações tendem a ocorrer na fase aguda da doença e coincidem com o pico da viremia. Outras complicações podem ter uma apresentação tardia, mas geralmente não além de 2 semanas do início da doença, incluindo síndrome de Guillain-Barré, paralisia facial, oftalmoplegia e neurite óptica.[50] [51] [57]</p>		

Prognóstico

A infecção pelo vírus da chikungunya em geral é uma doença autolimitada com recuperação espontânea sem sequelas. Alguns pacientes podem evoluir para uma condição crônica com poliartrite e manifestações sistêmicas. A frequência relativa dessas manifestações é altamente variável, oscilando entre 14% e 87%.[45]

A morte é rara. A maior taxa de letalidade foi durante o surto na Ilha Reunião, com 1 em 1000 casos.[90]

Manifestações reumatológicas crônicas

Os pacientes podem desenvolver poliartrite simétrica que, em geral, é incapacitante e se assemelha a artrite reumatoide, mas monoartrite ou oligoartrite crônica também podem ocorrer após a infecção aguda. A evolução pode ser contínua ou recidivante. No geral, a dor associada a essas artrites tende a diminuir com o tempo, mas pode persistir por meses e anos. Exames radiológicos podem mostrar erosões ósseas focais, derrames articulares e bursite. As manifestações clínicas podem estar associadas à persistência de anticorpos IgM (imunoglobulina M) e aos níveis de interleucina-6 no soro e, às vezes, a fator reumatoide ou a anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos positivos.

Atualmente não há evidências de uma relação definitiva entre a infecção inicial e o desenvolvimento de artrite crônica.[91] No entanto, 3 fatores foram associados à progressão para a doença crônica em um estudo: idade 45 a 59 anos (RC [razão de chances] ajustada: 6.4, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1.8, 22.1) ou ≥60 anos (RC ajustada: 22.3, IC de 95%: 6.3, 78.1), envolvimento articular inicial grave (RC ajustada: 5.5, IC de 95%: 2.2, 13.8) e altos títulos de IgG para o vírus da chikungunya no início da doença (RC ajustada: 6.2, IC de 95%: 2.8, 13.2, por aumento de 1 unidade).[5] [92] [93] [94] Uma revisão sistemática constatou que mais da metade dos infectados apresentará sintomas articulares crônicos.[95]

Manifestações sistêmicas crônicas

Além dos sintomas reumatológicos, os pacientes podem apresentar dor neuropática que afeta os membros superiores e inferiores, cefaleia crônica, fadiga, astenia e depressão até 6 anos após a infecção aguda, em associação a escores significativamente baixos em diferentes escalas da qualidade de vida (como a pesquisa de saúde em formulário curto com 36 itens [SF-36], Arthritis Impact Measurement Scales 2 [AIMS2-SF, Escala 2 de medição do impacto da artrite] e General Health Questionnaire [GHQ-12, Questionário de saúde geral]).[58] [94]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2017

Guidelines on clinical management of Chikungunya fever

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2008

América do Norte

CDC Health Information for International Travel (the Yellow Book): chikungunya

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Chikungunya virus: diagnostic testing

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Internacional

Guidelines on clinical management of Chikungunya fever

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2008

América do Norte

CDC Health Information for International Travel (the Yellow Book): chikungunya

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

América Latina

Pharmacologic management of pain in patients with chikungunya: a guideline

Publicado por: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [Pan American Health Organization: chikungunya – data, maps and statistics](#) (*external link*)
2. [CDC: chikungunya virus in the United States](#) (*external link*)
3. [WHO: chikungunya - disease outbreak news](#) (*external link*)
4. [CDC: revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories](#) (*external link*)
5. [WHO: chikungunya fact sheet](#) (*external link*)
6. [CDC: chikungunya virus](#) (*external link*)
7. [CDC: travel health notices](#) (*external link*)

Artigos principais

- Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, et al. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist six years later. Clin Microbiol Infect. 2015 Jul;21(7):688-93. [Texto completo](#)
- Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. Lancet Infect Dis. 2017 Apr;17(4):e107-17.
- Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, et al. Pharmacologic management of pain in patients with chikungunya: a guideline. Rev Soc Bras Med Trop. 2016 Nov-Dec;49(6):668-79. [Texto completo](#)
- Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al. Chikungunya: a re-emerging virus. Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):662-71.
- World Health Organization. Guidelines on clinical management of Chikungunya fever. October 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Gérardin P, Fianu A, Michault A, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. Arthritis Res Ther. 2013 Jan 9;15(1):R9. [Texto completo](#)

Referências

1. Uniprot. Structural polyprotein: chikungunya virus (strain S27-African prototype) (CHIKV). September 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Tsetsarkin KA, Chen R, Sherman MB, et al. Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. Curr Opin Virol. 2011 Oct;1(4):310-7. [Texto completo](#)
3. Tsetsarkin KA, Chen R, Leal G, et al. Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 May 10;108(19):7872-7. [Texto completo](#)
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81. [Texto completo](#)
5. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, et al. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist six years later. Clin Microbiol Infect. 2015 Jul;21(7):688-93. [Texto completo](#)
6. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955 Jan;49(1):28-32.
7. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, et al. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. Lancet Infect Dis. 2007 May;7(5):319-27. [Texto completo](#)

8. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas: what a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):887-9. [Texto completo](#)
9. World Health Organization. Chikungunya fact sheet. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):e107-17.
11. Pan American Health Organization. Chikungunya: PAHO/WHO data, maps and statistics. December 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report for 2015: chikungunya fever. January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. World Health Organization. Disease outbreak news: chikungunya – Mombasa, Kenya. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. World Health Organization. Disease outbreak news: chikungunya – Sudan. October 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya virus in the United States. July 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
16. Kuehn BM. After Chikungunya virus transmission detected in United States, health authorities brace for wider spread. July 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
17. Fischer D, Thomas SM, Suk JE, et al. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr*. 2013 Nov 12;12:51. [Texto completo](#)
18. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, et al. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol*. 2000 Feb;81(Pt 2):471-9.
19. Higgs S, Vanlandingham D. Chikungunya virus and its mosquito vectors. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015 Apr;15(4):231-40.
20. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, et al. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog*. 2007 Dec;3(12):e201. [Texto completo](#)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya: information for vector control programs. March 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
22. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jul;8(7):491-500.
23. Her Z, Malleret B, Chan M, et al. Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol*. 2010 May 15;184(10):5903-13. [Texto completo](#)

24. Mowatt L, Jackson ST. Chikungunya in the Caribbean: an epidemic in the making. *Infect Dis Ther*. 2014 Dec;3(2):63-8. [Texto completo](#)
25. Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travellers: report of 42 French cases. *J Clin Virol*. 2010 Jan;47(1):85-8.
26. Nakkhara P, Chongsuvivatwong V, Thammapalo S. Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Dec;107(12):789-96. [Texto completo](#)
27. Li Y, Kamara F, Zhou G, et al. Urbanization increases *Aedes albopictus* larval habitats and accelerates mosquito development and survivorship. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Nov 13;8(11):e3301. [Texto completo](#)
28. Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med*. 2008 Mar 18;5(3):e60. [Texto completo](#)
29. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, et al. Chikungunya: a potentially emerging epidemic? *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Apr 27;4(4):e623. [Texto completo](#)
30. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, et al. Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: a population-based survey. *PLoS One*. 2008 Aug 26;3(8):e3066. [Texto completo](#)
31. Petersen LR, Epstein JS. Chikungunya virus: new risk to transfusion safety in the Americas. *Transfusion*. 2014 Aug;54(8):1911-5.
32. Lokireddy S, Sarojamma V, Ramakrishna V. Genetic predisposition to chikungunya - a blood group study in chikungunya affected families. *Virol J*. 2009 Jun 16;6:77. [Texto completo](#)
33. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, et al. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul 24;15:249. [Texto completo](#)
34. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya virus - prevention. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
35. Ramsauer K, Tangy F. Chikungunya virus vaccines: viral vector-based approaches. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15;214 (Suppl 5):S500-5. [Texto completo](#)
36. Erasmus JH, Auguste AJ, Kaelber JT, et al. A chikungunya fever vaccine utilizing an insect-specific virus platform. *Nat Med*. 2017 Feb;23(2):192-9. [Texto completo](#)
37. ClinicalTrials.gov. Trial of a chikungunya vaccine, PXVX0317 CHIKV-VLP, in healthy adults. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
38. ClinicalTrials.gov. Study of a live attenuated chikungunya vaccine in a previously epidemic area. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

39. Reisinger EC, Tschismarov R, Beubler E, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-vectored chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, randomised, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Nov 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
40. Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, et al. Pharmacologic management of pain in patients with chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016 Nov-Dec;49(6):668-79. [Texto completo](#)
41. Simon F, Javelle E, Oliver M, et al. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Jun;13(3):218-28. [Texto completo](#)
42. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):662-71.
43. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 10;9:200. [Texto completo](#)
44. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2921-2. [Texto completo](#)
45. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, et al. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):2091-4.
46. Niedrig M, Zeller H, Schuffenecker I, et al. International diagnostic accuracy study for the serological detection of chikungunya virus infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Sep;15(9):880-4. [Texto completo](#)
47. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC laboratory test for Zika virus authorized for emergency use by FDA. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
48. Dash M, Mohanty I, Padhi S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: do we really need it? *Indian J Med Sci*. 2011 Mar;65(3):83-91.
49. Blacksell SD, Tanganuchitcharnchai A, Jarman RG, et al. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the diagnosis of acute Chikungunya infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 Oct;18(10):1773-5. [Texto completo](#)
50. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol*. 2009 Oct;46(2):145-9.
51. Ganesan K, Diwan A, Shankar SK, et al. Chikungunya encephalomyeloradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29(9):1636-7. [Texto completo](#)
52. 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 Dec;76(6):654-7.

53. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. *Indian J Med Res.* 2014 Jul;140(1):142-5. [Texto completo](#)
54. World Health Organization; Pan American Health Organization. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
55. World Health Organization. Guidelines on clinical management of Chikungunya fever. October 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
56. Arroyo-Ávila M, Cabán A, García-Rivera EJ, et al. Clinical manifestations associated with peripheral joint involvement in patients with acute chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Apr;96(4):916-21. [Texto completo](#)
57. Murthy J. Chikungunya virus: the neurology. *Neurol India.* 2009 Mar-Apr;57(2):113-5. [Texto completo](#)
58. Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: a review. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013 Feb 11;3(1):35.
59. Sarkar JK, Chatterjee SN, Chakravarti SK, et al. Chikungunya virus infection with haemorrhagic manifestations. *Indian J Med Res.* 1965 Oct;53(10):921-5.
60. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, et al. Differential diagnosis of Chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):459-63. [Texto completo](#)
61. California Department of Public Health. Health and travel advisory: chikungunya and dengue in Mexico and Latin America. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: overview. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Information for health practitioners: chikungunya virus. January 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
64. Godaert L, Najioullah F, Bousquet L, et al. Do two screening tools for chikungunya virus infection that were developed among younger population work equally as well in patients aged over 65 years? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jan 5;11(1):e0005256. [Texto completo](#)
65. Direction Generale de la Sante. National recommendations on the management of Chikungunya [in French]. November 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Padmakumar B, Jayan JB, Menon R, et al. Comparative evaluation of four therapeutic regimes in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. *Indian J Rheumatol.* 2009 Sep;4(3):94-101.
67. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):287-97. [Texto completo](#)

68. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis-our experience with DMARDs over two year follow up. J Assoc Physicians India. 2011 Feb;59:83-6.
69. Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT. Treatment of chronic chikungunya arthritis with methotrexate: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Oct;70(10):1501-8.
70. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2014 Jan;81(1):6-14. [Texto completo](#)
71. Ribéra A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, et al. Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations [in French]. Med Trop (Mars). 2012 Mar;72 Spec No:83-5.
72. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis: an open pilot study. S Afr Med J. 1984 Aug 11;66(6):217-8. [Texto completo](#)
73. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008 Dec;8(6):837-9.
74. 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 Feb;66(2):319-26. [Texto completo](#)
75. Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. J Infect Dev Ctries. 2008 Apr 1;2(2):140-2.
76. Dagley A, Ennis J, Turner JD, et al. Protection against Chikungunya virus induced arthralgia following prophylactic treatment with adenovirus vectored interferon (mDEF201). Antiviral Res. 2014 Aug;108:1-9. [Texto completo](#)
77. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, et al. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination. Antiviral Res. 2004 Feb;61(2):111-7.
78. Delogu I, Pastorino B, Baronti C, et al. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. Antiviral Res. 2011 Jun;90(3):99-107.
79. Ozden S, Lucas-Hourani M, Ceccaldi PE, et al. Inhibition of Chikungunya virus infection in cultured human muscle cells by furin inhibitors: impairment of the maturation of the E2 surface glycoprotein. J Biol Chem. 2008 Aug 8;283(32):21899-908.
80. Pohjala L, Utt A, Varjak M, et al. Inhibitors of alphavirus entry and replication identified with a stable Chikungunya replicon cell line and virus-based assays. PLoS One. 2011;6(12):e28923. [Texto completo](#)
81. Kaur P, Thiruchelvan M, Lee RC, et al. Inhibition of chikungunya virus replication by harringtonine, a novel antiviral that suppresses viral protein expression. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):155-67. [Texto completo](#)

82. Khan M, Dhanwani R, Patro IK, et al. Cellular IMPDH enzyme activity is a potential target for the inhibition of Chikungunya virus replication and virus induced apoptosis in cultured mammalian cells. *Antiviral Res.* 2011 Jan;89(1):1-8.
83. Lee RC, Hapuarachchi HC, Chen KC, et al. Mosquito cellular factors and functions in mediating the infectious entry of chikungunya virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(2):e2050. [Texto completo](#)
84. Li YG, Siripanyaphinyo U, Tumkosit U, et al. Poly (I:C), an agonist of toll-like receptor-3, inhibits replication of the Chikungunya virus in BEAS-2B cells. *Virol J.* 2012 Jun 14;9:114. [Texto completo](#)
85. Parashar D, Paingankar MS, Kumar S, et al. Administration of E2 and NS1 siRNAs inhibit chikungunya virus replication in vitro and protects mice infected with the virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Sep 5;7(9):e2405. [Texto completo](#)
86. Dash PK, Tiwari M, Santhosh SR, et al. RNA interference mediated inhibition of Chikungunya virus replication in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Nov 28;376(4):718-22.
87. Bourjot M, Leyssen P, Neyts J, et al. Trigocherrierin A, a potent inhibitor of chikungunya virus replication. *Molecules.* 2014 Mar 24;19(3):3617-27. [Texto completo](#)
88. Teo TH, Chan YH, Lee WW, et al. Fingolimod treatment abrogates chikungunya virus-induced arthralgia. *Sci Transl Med.* 2017 Feb 1;9(375):eaal1333.
89. Miner JJ, Cook LE, Hong JP, et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *Sci Transl Med.* 2017 Feb 1;9(375):eaah3438.
90. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, et al. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):412-5. [Texto completo](#)
91. Goupil BA, Mores CN. A review of chikungunya virus-induced arthralgia: clinical manifestations, therapeutics, and pathogenesis. *Open Rheumatol J.* 2016 Nov 30;10:129-40. [Texto completo](#)
92. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2137. [Texto completo](#)
93. Gérardin P, Fianu A, Michault A, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 9;15(1):R9. [Texto completo](#)
94. Couturier E, Guillemin F, Mura M, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul;51(7):1315-22. [Texto completo](#)
95. Edington F, Varjão D, Melo P. Incidence of articular pain and arthritis after chikungunya fever in the Americas: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2018 Jul 24 [Epub ahead of print].
96. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, et al; Chikungunya-Mere-Enfant Team. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010 Mar;16(3):418-25. [Texto completo](#)

97. Puccioni-Sohler M, F Salgado MC, Versiani I, et al. Carpal tunnel syndrome after chikungunya infection. *Int J Infect Dis.* 2016 Dec;53:21-22. [Texto completo](#)

Imagens

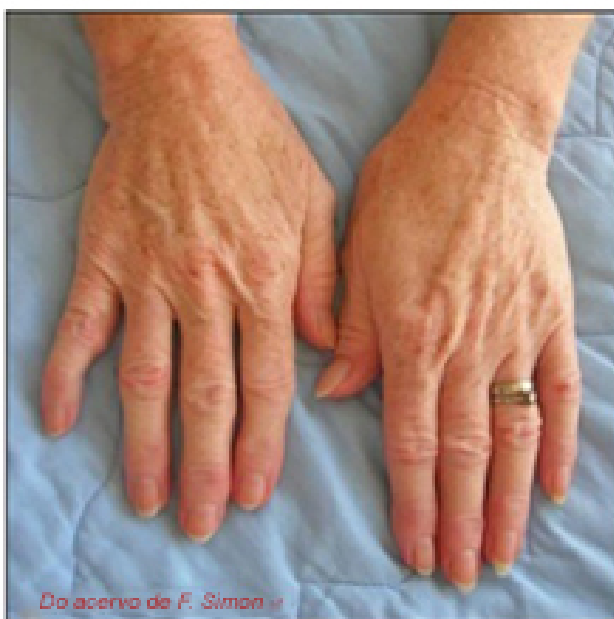


Figura 1: Poliartrite aguda com aspecto de dedos em salsicha durante a fase aguda, e após a resolução
Do acervo de Dr Fabrice Simon; usado com permissão



Figura 2: Erupção cutânea morbiliforme difusa durante a fase aguda da doença

Do acervo de Dr Fabrice Simon; usado com permissão

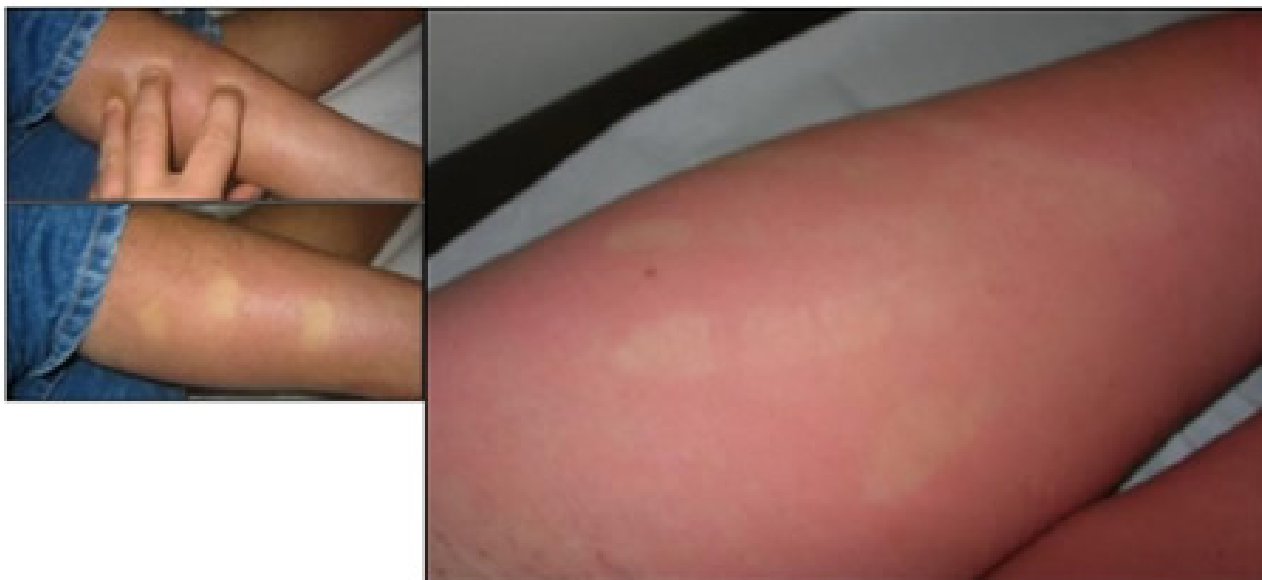


Figura 3: Hiperemia ou eritrodermia difusa durante a fase aguda da doença

Do acervo de Dr Fabrice Simon; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 23, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Miguel G. Madariaga, MD, MSc, FACP

Infectious Diseases Consultant

Naples Community Hospital, Naples, FL

DIVULGAÇÕES: MGM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Jessica Fairley, MD

Assistant Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases, Emory University, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: JF declares that she has no competing interests.

Mala Chhabra, MBBS, MD

Joint Director

National Centre for Disease Control, Delhi, India

DIVULGAÇÕES: MC declares that she has no competing interests.