

**PERFIL LABORATORIAL DE PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE
CHIKUNGUNYA E ASSOCIAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UM
ESTUDO TRASNVERSAL**

**LABORATORY PROFILE OF PATIENTS WITHCHIKUNGUNYA FEVER AND
CLINICAL ASSOCIATIONS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

RENAN MESEL CORREIA

LAURINDO FERREIRA DA ROCHA JUNIOR

PAULO ROBERTO SAMPAIO DE MELO

ARIANI IMPIERI DE SOUZA

2017

**PERFIL LABORATORIAL DE PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE
CHIKUNGUNYA E ASSOCIAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UM
ESTUDO TRASNVERSAL**

**LABORATORY PROFILE OF PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER AND
CLINICAL ASSOCIATIONS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

RENAN MESEL CORREIA

Estudante do 3º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
E-mail: renanmesel@outlook.com

LAURINDO FERREIRA DA ROCHA JUNIOR

Médico Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
E-mail: laurindorochajr@hotmail.com

PAULO ROBERTO SAMPAIO DE MELO

Médico Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
Email: paulorsmelo@gmail.com

ARIANI IMPIERI DE SOUZA

Tutora do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
Mestre em Saúde Materno-Infantil pelo IMIP
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
E-mail: ariani.impieri@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Um surto de casos de Febre Chikungunya (FC) assolou o Brasil principalmente durante o período de 2014-2015. Apesar das descrições da epidemiologia, do modo de transmissão e das fases clínicas já serem bem estabelecidas por meio de estudos científicos, percebe-se uma escassez de dados na literatura que analisem alterações laboratoriais nesses pacientes. **OBJETIVO:** Determinar o perfil laboratorial em pacientes acometidos por Febre Chikungunya, avaliando associações e correlações demográficas e clínicas. **MÉTODOS:** Foram avaliados 53 pacientes durante o período de maio de 2016 a maio de 2017 com diagnóstico clínico-epidemiológico de FC. Dados demográficos, clínicos e exames laboratoriais foram registrados. Medidas de associação foram realizadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou test t de Student. As medidas de correlação foram realizadas utilizando o teste de correlação de Pearson ou o de Spearman. **RESULTADOS:** Níveis de proteína C reativa (PCR) mostraram-se alterados em 45,12% dos pacientes. Houve correlações de títulos mais elevados de PCR com juntas dolorosas ($p=0,1469$) e edemaciadas ($p=0,0702$) ao exame físico no início da doença; também foram vistas associações com os mesmo parâmetros. Valores de velocidade de hemossedimentação (VHS) mostraram-se elevados em 11,32% dos pacientes. Ocorreu correlação entre níveis mais altos de VHS com as juntas dolorosas ($p=0,1576$) e edemaciadas ($p=0,0168$) ao exame físico no início da doença, assim como também correlação com o questionário HAQ ($p=0,0052$) e a pontuação da escala visual analógica (EVA), tanto do paciente quanto do médico em relação à doença do paciente. Níveis séricos de vitamina D diminuídos foi o exame laboratorial mais frequentemente encontrado durante o acompanhamento dos pacientes (56,25%). Verificou-se associação de níveis mais baixos de vitamina D com a quantidade de juntas dolorosas e a pontuação da EVA do paciente em relação a sua dor atual e a

rigidez, além de também serem verificadas correlações dos mesmos níveis com a quantidade de articulações dolorosas e edemaciadas e da EVA de avaliação global do médico e do paciente sobre sua doença e do paciente sobre a rigidez e a dor no momento da avaliação.

CONCLUSÕES: As provas de atividade inflamatória analisadas (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) apresentaram-se em títulos elevados na fase aguda da doença e posteriormente na recidiva dos sintomas, demonstrando que seus valores elevados podem estar associados a pior articular. Altos níveis de autoanticorpos foram verificados em pacientes que já possuíam previamente doença reumatológica crônica, uma apresentação de quadro clínico pior em relação aos pacientes sem doenças prévias. Baixos níveis de vitamina D foram encontrados na maioria dos pacientes, indicando haver necessidade de mais estudos voltados para a avaliação do papel da vitamina D na Febre Chikungunya. **PALAVRAS-CHAVE:** Febre de Chikungunya, Hemossedimentação, Proteína C-Reativa, Vitamina D

INTRODUCTION: An outbreak of Chikungunya infection has spread throughout Brazil in 2014-2015. Epidemiology, mode of transmission and clinical features are already well described in scientific literature. However, there is a lack of data on laboratory findings in patients with Chikungunya Fever (CF). **OBJECTIVE:** To describe the laboratory profile of patients affected by CF and to determine associations with demographic and clinical characteristics. **METHODS:** Fifty-three patients with clinical-epidemiological diagnosis of CF were evaluated from May 2016 to May 2017. Demographic characteristics, clinical data and laboratory tests were recorded. Association analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney test or Student's t-test. Correlation analysis was performed using the Pearson or Spearman correlation test. **RESULTS:** Levels of C-reactive protein (CRP) were high in 45.12% of the patients. There were

correlations of higher CRP serum levels with number of painful joints ($p=0,1499$) and number of joints with edema ($p=0,0702$) at the beginning of the disease. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) values were elevated in 11.32% of the patients. There was a correlation between higher levels of ESR with painful joints ($p=0,1576$), number of joints with edema ($p=0,0168$), with HAQ questionnaire ($p=0,0052$) and both the patients and the physician global evaluation visual analogue scale score (VAS) for the disease. Reduced serum vitamin D levels were the most common laboratory findings during the follow-up (56.25%). There was an association of lower levels of vitamin D with the number of painful joints and the patient's VAS score in relation to their current pain and stiffness, as well as correlations of the same levels with the number of painful joints, Edema-related, EVA's overall assessment of the physician and the patient of disease as well as the patient's EVA score on stiffness and pain. **CONCLUSIONS:** The serum markers of inflammation analyzed (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) were high in acute phase of the disease and later in there lapse of the symptoms, demonstrating that higher values may be associated with worse joint symptoms. Presence of autoantibodies were seen in patients who previously had chronic rheumatologic disease, a worse clinical presentation in relation to patients without previous diseases. Low levels of vitamin D were found in most of the patients, indicating that there is a need for additional studies to better assess the role of vitamin D in Chikungunya fever. **KEY WORDS:** Chikungunya Fever, Blood Sedimentation, C-Reactive Protein, Vitamin D.

INDRODUÇÃO

Os arbovírus têm sido motivo de grande preocupação em saúde pública em todo o mundo, esse grupo é composto por centenas de vírus que compartilham a característica de serem transmitidos por artrópodes, disseminando então um grupo de doenças denominadas arboviroses. As arboviroses têm sido relatadas como emergentes em diferentes regiões do planeta em decorrência de mudanças genéticas no vírus, alteração da dinâmica populacional de hospedeiros e de vetores ou fatores ambientais de origem antropogênicas. O impacto na morbidade e na mortalidade se intensifica à medida em que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, casos graves e implicações sobre os serviços de saúde, principalmente diante da ausência de tratamento, de vacinas e de medidas efetivas de prevenção e de controle. No contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são DENV (vírus da Dengue), CHIKV (vírus da Febre Chikungunya) e ZIKV (vírus da Zika), embora existam outros com potencial de disseminação no País (Donalisio *et al.*, 2017).

O CHIKV é um RNA vírus pertencente à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, tendo sido isolado primeiramente em um surto ocorrido no sul da Tanzânia em 1952-1953 (Robinson, 1955). Décadas após sua identificação o vírus causou pequenos surtos na África e na Ásia. Em 2005 esse panorama mudou após uma mutação no gene A226V da proteína E1 do envelope viral na variante ECSA, que permitiu uma melhor adaptação viral a um novo vetor cosmopolita (*Aedes albopictus*) (Tsetsarkin *et al.*, 2007). Isso contribuiu para uma massiva expansão da doença pelo Oceano Índico e, posteriormente, pela Ásia e pela Europa. Ainda em 2005, o vírus chegou às Ilhas Reunião, após um surto ocorrido no Quênia. Nessa epidemia, que atingiu cerca de 40% da população, muitos casos graves foram documentados e confirmados laboratorialmente, com letalidade estimada em 1/1.000 casos (Powers e Logue, 2007). Ao final

de 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde emitiu um alerta epidemiológico devido à detecção do primeiro caso local de Chikungunya nas Américas. Após dois anos, em agosto de 2015, transmissões autóctones foram detectadas em 33 países das Américas, sendo um milhão de casos reportados apenas na América Latina (Pineda *et al.*, 2016).

No Brasil, os primeiros casos autóctones foram quase que simultaneamente relatados no Oiapoque e em Feira de Santana em setembro de 2014. Em 2015, um total de 38.332 casos foram relatados, sendo desses 13.236 confirmados por sorologia. Em 2016, entre a semana epidemiológica (SE) 1 e a SE 52, foram registrados no país 230.410 casos prováveis de Febre Chikungunya e em 2017, até a SE25, foram registrados 131.749, sendo a região Nordeste a apresentar a maior taxa de incidência do Brasil – 169,8 casos/100 mil habitantes e o estado de Pernambuco a apresentar a 3ª maior incidência de casos prováveis de Febre Chikungunya no Brasil – 47.442 casos entre 2016-2017 (Cavalcante *et al.*, 2017).

A transmissão do CHIKV é possível por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, sendo os encontrados no Brasil o *Aedes aegypt* e o *Aedes albopictus*, que predominam em regiões tropicais, como Norte e Nordeste, e em regiões mais frias do sul do país, respectivamente (Vu *et al.*, 2017). A Febre Chikungunya é uma doença viral sistêmica caracterizada por febre, artrite aguda, mialgia e exantema (Tanay, 2017).

A Febre Chikungunya possui um período de incubação que varia em média de 3 a 7 dias, podendo se manifestar entre o 1º e o 12º dia (Rudolph *et al.*, 2014). A doença se desenvolve em 3 estágios: agudo, com duração dos sintomas até os primeiros 7 dias, subagudo, com duração de 7 a 14 dias e crônico, quando há persistência dos sintomas por mais de 3 meses (Brito *et al.*, 2016).

A fase aguda se apresenta com sintomas em 80% a 97% dos pacientes (Queyriaux *et al.*, 2008; Chopra *et al.*, 2012). Os sintomas mais comuns, em aproximadamente 100% dos casos, são febre de início súbito e juntas dolorosas ou artrite, se apresentando, mais comumente, de forma simétrica e poliarticular. Tais sintomas articulares se mostram mais frequentes em mãos, pulsos, tornozelos e pés, sendo incapacitante na maioria dos casos. Manifestações menos comuns incluem astenia, dor muscular (60-93%), cefaleia (40-81%), náuseas, vômitos, diarreia, fotofobia, dor retroorbital, conjuntivite, exantema maculopapular (34-50%) com ou sem prurido, edema de face e de membros, linfadenopatia cervical ou generalizada (Chopra *et al.*, 2008; Manimunda *et al.*, 2010; Chopra *et al.*, 2012; Dupuis-Maguiraga *et al.*, 2012; Simon *et al.*, 2015; Madariaga *et al.*, 2016)

Durante a fase subaguda, os sintomas articulares são os que predominam, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes infectados por CHIKV. As manifestações clínicas mais comuns incluem persistência de dor em juntas/artrite, bursite, tenossinovite, rigidez matinal e astenia; podendo apresentar progressão contínua ou intermitente (Waymouth *et al.*, 2013; Simon *et al.*, 2015).

Um modelo estatístico desenvolvido por um estudo observacional estima que 47.6% dos pacientes acometidos por Febre Chikungunya desenvolverão manifestações articulares crônicas (Rodríguez-Morales *et al.*, 2016). Tais sintomas articulares podem ocorrer de maneira persistente (20-40%) ou intermitente (60-80%) (Essackjee *et al.*, 2013; Schilte *et al.*, 2013). Podem apresentar variada intensidade, usualmente o acometimento se dá de maneira simétrica com oligo ou poliartralgia, tendo como principais juntas acometidas os punhos, as mãos, os joelhos e os tornozelos, sendo normalmente associados à rigidez matinal e edema de tais articulações (Schilte *et al.*, 2013). Acima de 72% dos pacientes que obtiveram melhora significativa apresentaram

recaídas, com sintomas variáveis e acometimento das mesmas articulações previamente envolvidas (Thiberville *et al.*, 2013).

Além disso, algumas alterações laboratoriais têm sido descritas de maneira a sugerir uma possível associação em relação às manifestações clínicas. Diversas anormalidades foram descritas, como plaquetopenia, linfopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, rebaixamento da função renal, alteração na proteína c reativa e na velocidade de hemossedimentação e até alterações imunológicas (Hochedez *et al.*, 2008; Perti *et al.*, 2016; Vijayan e Sukumaran, 2016; Sepúlveda-Delgado *et al.*, 2017).

Em um estudo que incluiu dez pacientes com diagnóstico de infecção por CHIKV, o anticorpo fator reumatoide foi encontrado positivamente em todos os pacientes acompanhados e persistiu até o 12º mês nos pacientes que desenvolveram um quadro articular crônico, sendo então tratado por tal estudo como um biomarcador para possível previsão de cronificação dos sintomas articulares. Além da elevação dos títulos de fator reumatoide, também foi descrito um aumento nos valores de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação em pacientes diagnosticados na fase aguda (Sepúlveda-Delgado *et al.*, 2017). Já em outro estudo, ao comparar um grupo com valores de ferritina acima do padrão de normalidade em relação a um grupo com valores normais, foi descrita uma proporção significativamente alta de cronificação dos sintomas articulares no grupo com valores de ferritina acima do normal ($p < 0.001$) (Anfasa *et al.*, 2017).

No estudo de (Sepúlveda-Delgado *et al.*, 2017) foram utilizados dois instrumentos para avaliação da doença e posterior correlação com os parâmetros laboratoriais analisados. O primeiro deles foi o WHODAS-II, um instrumento que avalia a incapacidade do paciente em realizar algumas atividades, o segundo foi o DAS-28, um questionário validado para acompanhar pacientes com artrite reumatoide, que visa estabelecer o nível de atividade da doença,

segmentando pacientes em grupos com nenhuma atividade, atividade moderada e atividade severa da doença. Ao correlacionar tais ferramentas de acompanhamento com os exames laboratoriais encontrados, foi descrita uma correlação entre os pacientes que desenvolveram cronificação dos sintomas e possuíam níveis elevados de velocidade de hemossedimentação (VSH), esse último um marcador de atividade inflamatória. Esse mesmo trabalho demonstrou que a interleucina (IL)-6 foi encontrada em títulos elevados na fase aguda da doença e se constatou uma forte associação com o WHODAS-II e o DAS-28.

Além de alterações que puderam ser associadas às manifestações articulares, também foram descritas alterações com possíveis impactos sistêmicos e imunológicos, como, por exemplo, diminuição da função hepática, plaquetopenia, linfopenia, diminuição dos níveis de protrombina. Nesse mesmo estudo, testes hematológicos revelaram leucopenia associado à linfocitose do terceiro ao sexto dia de doença. Adicionalmente, corroborando com os demais estudos, também foi constatada uma elevação nas provas de atividade inflamatória, como o VSH e a proteína C reativa (PCR), nos primeiros dias de doença (Vijayan e Sukumaran, 2016).

Níveis elevados de VSH foram proporcionalmente relacionados à ocorrência de persistência de artralgiás. Dentre pacientes com persistência dos sintomas articulares, 68% demonstraram níveis aumentados de velocidade de hemossedimentação (Gauri *et al.*, 2016). Logo, pode-se inferir que a velocidade de hemossedimentação possui um papel importante na avaliação da cronificação dos sintomas articulares avaliados nos pacientes acometidos por febre chikungunya, haja visto que já é um marcador de atividade de inflamação já utilizado nas artropatias inflamatórias, a exemplo da Artrite Reumatoide (Kotulska *et al.*, 2015).

Para o diagnóstico da infecção pelo vírus CHIKV, utiliza-se a imunoglobulina M (IgM), por meio do método ELISA (Capture Enzyme-linked Immunosorbent Assay), a qual é amplamente correlacionada aos achados clínicos em pacientes com suspeita de Febre Chikungunya (Mourya e Mishra, 2006). No entanto, a sensibilidade para detecção de IgM em pacientes na fase aguda da doença é baixa, impossibilitando a exclusão do diagnóstico de infecção por CHIKV caso IgM seja negativo nessa fase de avaliação. A especificidade para detecção de IgM também é bastante limitada, haja visto que há uma reatividade cruzada entre outros tipos de infecções por outros alphavirus, limitando ainda mais o diagnóstico em sua fase aguda (Kashyap *et al.*, 2010).

O diagnóstico, em sua maior parte, dar-se-á pela associação das manifestações clínicas apresentadas em concomitância à epidemiologia observada em determinada população. Em situação de epidemia, diante de um quadro agudo de febre, artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema, a possibilidade de infecção por CHIKV deve ser fortemente considerada (Brito *et al.*, 2016). No entanto, outras doenças febris agudas devem entrar no diagnóstico diferencial, principalmente diante de casos graves ou atípicos. Outras causas de doença viral febril aguda, tais como adenovírus, enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus B19, também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da FC, devendo ser levado em consideração história de exposição, área geográfica que o paciente provém, bem como relatos de viagens recentes para regiões nas quais possa haver uma epidemiologia positiva para a circulação do CHIKV (Arroyo-Ávila e Vilá, 2015).

Além de doenças virais, infecções bacterianas agudas, como leptospirose e malária, podem levar ao aparecimento de manifestações clínicas similares às da FC na sua fase inicial, como febre alta, mialgias, artralgias, cefaleia, fadiga (Renault *et al.*, 2011; Kajeguka *et al.*,

2016). Já na sua fase subaguda e crônica, a infecção por CHIV pode apresentar quadro clínico semelhante a algumas doenças reumáticas crônicas. Artrite simétrica, comprometendo articulações das mãos, dos punhos, dos joelhos e dos tornozelos, acompanhados de rigidez matinal também são sintomas encontrados na Artrite Reumatoide e que também são descritos na artropatia da FC (Chopra *et al.*, 2008; Javelle *et al.*, 2015).

Apesar da epidemiologia, do modo de transmissão e das fases clínicas já serem processos mais elucidados por meio de estudos científicos, percebe-se uma escassez de informações na literatura que analisem as alterações laboratoriais ocorridas em pacientes acometidos por FC. Esse estudo teve como objetivo determinar as principais alterações laboratoriais encontradas nos pacientes acompanhados no ambulatório de Reumatologia do IMIP, buscando associar o prognóstico articular com alguma anormalidade encontrada durante o período de acompanhamento, bem como procurar estabelecer o perfil laboratorial de pacientes com cronificação do quadro articular e analisar associações clínicas.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, sendo incluídos os pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico de Febre Chikungunya e diagnosticados, de acordo com o Protocolo de Manejo Clínico da Chikungunya, publicado pelo Ministério da Saúde em 2015 (Brito *et al.*, 2016). Foi realizado um estudo, do tipo corte transversal, através de entrevista e avaliação clínica dos pacientes, revisão de prontuários e registro de exames solicitados no ambulatório. Para avaliação da capacidade funcional foi utilizado o questionário HAQ (do inglês, *Health Assessment Questionnaire*), que varia de 0 a 3, e quanto maior sua pontuação maior a incapacidade funcional do paciente (Ziebland *et al.*, 1992). Foram avaliados parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais. Desses, um total de 53 pacientes diagnosticados com infecção por CHIKV foram incluídos na pesquisa, sendo 49 mulheres, 4 homens, com média de idade de 52,3 anos (variação de 20 a 76 anos). A tabela 1 sumariza as principais características clínico-demográficas dos pacientes que participaram do estudo.

Os dados dos pacientes foram coletados através do preenchimento de um formulário padrão após autorização do paciente e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para o melhor acompanhamento dos pacientes, o período de estudo foi dividido por momentos, os quais representam as semanas de acompanhamento, sendo o momento 1 (M1) da 1ª semana até a 4ª semana de inclusão do paciente na pesquisa, o momento 2 da 4ª semana até a 8ª e assim sucessivamente. Ao entrar na pesquisa o participante foi acompanhado mensalmente até o M4, sendo as avaliações subsequentes ao 4º. momento agendadas após 1 mês, caso não

houvesse melhora dos sintomas articulares, ou após 3 meses, caso o paciente apresentasse melhora parcial ou remissão de seu quadro clínico.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa de bioestatística GraphPadPrism, versão 6.0.1. Os resultados foram avaliados por análise univariada e as medidas de associação foram realizadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis de distribuição anormal e o teste t de Student para as variáveis de distribuição normal. As medidas de correlação foram realizadas utilizando o teste de correlação de Pearson e o de Spearman, para variáveis de distribuição normal e anormal, respectivamente. Os resultados são apresentados na forma de média e desvio-padrão ou de mediana e interquartil (25% - 75%).

O presente estudo faz parte do estudo de coorte intitulado “PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE CHIKUNGUUNYA E MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS”, que obedeceu aos termos preconizados pela Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 1.553.182.

RESULTADOS

Alterações gerais

Ao longo do acompanhamento, dos 208 exames de vitamina d avaliados, 56,25% demonstraram-se abaixo do valor de referência considerado normal (> 30 ng/mL); dos 215 exames de proteína C reativa avaliados, 45,12% se apresentaram com valores alterados em relação ao parâmetro de referência ($< 5,0$ mg/L); dos 212 exames de velocidade de hemossedimentação, 11,32% demonstraram-se acima do valor de referência, que foi considerado a partir da idade e do sexo de cada paciente, sendo valor de referência limite estimado para a mulher a partir do cálculo de idade da somada 10 e dividida por dois e a do homem dividida por dois (Miller *et al.*, 1983).

Autoanticorpos

Durante o seguimento do nosso estudo, dos 53 pacientes analisados, apenas três (5,66%) se apresentaram com títulos elevados de fator reumatoide, 32,6 UI/ml, 99,8 UI/ml e 700UI/ml, no entanto, todos esses pacientes possuíam doenças reumatológicas prévias à infecção pelo vírus da Chikungunya, como osteoartrite, e artrite reumatoide.

Além dessas, houve alterações imunológicas como, por exemplo, o fator antinucleo foi encontrado positivamente em 13 pacientes dos avaliados e, desses, 53,85% apresentaram um padrão nuclear pontilhado fino; os padrões nuclear pontilhado fino denso, pontilhado quase-homogêneo e nucleolar apresentaram-se, todos, com frequência de 15,53%.

Proteína C reativa e associações em pacientes com Febre Chikungunya

Os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) encontrados na primeira dosagem tiveram como mediana 5 mg/L, com percentil 25 – 0,8 mg/L e percentil 75 – 9,8 mg/L e na última dosagem a mediana 3,3 mg/L, com percentil 25 – 0,7 mg/L e percentil 75 – 8,9 mg/L. Na primeira avaliação 53 pacientes realizaram a dosagem de PCR, sendo que 26 apresentavam níveis normais (< 5mg/L) e 27 possuíam níveis elevados (> 5mg/L).

No momento 8 (M8), 18 pacientes realizaram dosagem de PCR. Com relação às juntas dolorosas avaliadas pelo exame físico, pacientes com níveis elevados de PCR (n=9) tiveram maior quantidade de juntas dolorosas (média $29,3 \pm 10,2$) comparados aos pacientes que tiveram níveis normais (n=9, média $13,9 \pm 20,4$), $p=0,0083$. Também houve diferença quando avaliadas a quantidade de juntas edemaciadas, sendo verificada maior ocorrência de edema em pacientes com níveis mais altos de PCR (média $6,6 \pm 5,2$), quando comparados ao grupo que possuía níveis normais (média $1,5 + 1,9$), $p=0,0152$.

No M11 foram avaliados 14 pacientes e foi verificado maior número de juntas dolorosas nos pacientes com níveis mais elevados de PCR (n=5, média $20,2 + 18,3$) e comparação ao grupo com níveis normais (n=9, média $2,4 \pm 10,3$), $p=0,0050$.

Não houve associações significativas dos níveis séricos de PCR ($p>0,05$) quando comparados os pacientes em relação a outros parâmetros avaliados em cada momento, como a escala visual analógica (EVA) do paciente em relação à dor atual, à rigidez e avaliação global de sua doença, e do médico sob a ótica do impacto global da doença na vida do doente, quanto no questionário HAQ.

Proteína C reativa e correlações em pacientes com Febre Chikungunya

No M8 houve correlação positiva dos níveis séricos de PCR com a quantidade de juntas dolorosas ($r=0,7142$, $p=0,0006$) e juntas edemaciadas ($r=0,5222$, $p=0,0218$) avaliadas no exame físico, além da relação positiva que também foi verificada com o questionário HAQ ($r=0,5281$, $p=0,0355$) nos 18 pacientes que tinha dosagem dos níveis de PCR.

No M11, em 11 pacientes que realizaram o exame, houve correlação positiva forte dos níveis séricos de PCR com o número de articulações dolorosas ($r=0,6287$, $p=0,0422$) e de articulações edemaciadas ($r=0,7224$, $p=0,0165$). Tal correlação positiva entre articulações dolorosas e pacientes que realizaram avaliação dos níveis de PCR também se mostrou presente entre o momento 12 ao 18 ($r=0,7643$, $p=0,0081$), nos quais foram avaliados todos os pacientes desse período devido ao pequeno número da amostra ($n=11$).

Velocidade de hemossedimentação e correlações em pacientes com Chikungunya

Os níveis séricos de velocidade de hemossedimentação (VHS) encontrados na primeira tiveram como mediana 12 mm/h, percentil 25 – 4 mm/h, percentil 75 – 22 mm/h e na última dosagem teve como mediana 11 mm/h, percentil 25 – 4 mm/h, percentil 75 – 18 mm/h. Na primeira avaliação 53 pacientes realizaram a dosagem de VHS, sendo que 19 apresentavam níveis normais, tendo como valor de referência a idade da mulher somada 10 e dividida por dois e a do homem dividida por dois (Miller *et al.*, 1983).

No M3 houve correlação positiva dos níveis séricos de VHS com a quantidade de juntas edemaciadas avaliadas no exame físico ($n=23$, $r=0,4932$, $p=0,0168$), pontuação da EVA do paciente para dor ao início da doença ($n=23$, $r=0,4205$, $p=0,0457$), da rigidez ($n=19$, $r=0,6256$, $p=0,0042$), da avaliação global da doença pelo paciente ($n=21$, $r=0,6486$, $p=0,0015$) e avaliação

global da doença pelo médico (n=23, r=0,4820, p=0,0198), além da relação positiva que também foi verificada na correlação com o questionário HAQ no mesmo momento (n=23, r=0,5629, p=0,0052). Já no M6, tal correlação se apresentou de maneira negativa nos 18 pacientes que tinham dosagem dos níveis de VHS (r=-0,5644, p=0,0147).

No M8 houve uma correlação positiva com a escala visual de rigidez nos 17 pacientes que realizaram o exame (r=0,5201, p=0,0323).

Já no M10 houve correlação negativa dos níveis séricos de VHS com a quantidade de juntas dolorosas avaliadas no exame físico (n=13, r=-0,5721, p=0,0410), escala visual analógica da dor atual (n=12, r=-0,5495, p=0,0642), da rigidez (n=9, r=-0,7203, p=0,0286) e da avaliação do paciente sobre sua doença (n=13, r=-0,5472, p=0,0529).

Vitamina D sérica e associações em pacientes com Febre Chikungunya

Os níveis de séricos de vitamina D (25-hidroxi vitamina D) encontrados na primeira dosagem sérica dos pacientes foram em média $28,92 \pm 7,48$ ng/ml e na última dosagem $28,40 \pm 6,87$ ng/ml. Na primeira avaliação 53 pacientes realizaram dosagem sérica de vitamina D, sendo que 24 pacientes apresentavam níveis normais (> 30 ng/ml), 22 pacientes tinham insuficiência (> 20 e < 30 ng/ml) e 7 pacientes mostraram níveis de deficiência (< 20 ng/ml) da vitamina. Destes, cinco pacientes eram do sexo masculino e 48 pacientes eram do sexo feminino. Níveis mais altos de vitamina D foram encontrados no sexo masculino ($38,53 \pm 7,32$ ng/ml, p=0,0287).

No M3, 22 pacientes realizaram dosagem de vitamina D. Com relação a escala visual analógica (EVA) de avaliação global da doença pelo médico, pacientes com insuficiência (n=8)

tiveram pontuação maior (média $5,77 \pm 2,59$) comparados aos pacientes que tiveram níveis normais (n=10, média $2,94 \pm 2,58$), $p=0,035$.

No M6, dos 21 pacientes que realizaram dosagem sérica da vitamina, houve maior número de articulações dolorosas ao exame físico no grupo com insuficiência (n=9, mediana 19, interquartil 7-35) comparado ao grupo com deficiência (n=4, mediana 0, interquartil 0 – 10,5), $p=0.049$.

No M7, 20 pacientes que dosaram vitamina D foram avaliados e estratificados em dois grupos: vitamina D normal (> 30 ng/ml) e vitamina D baixa (< 30 ng/ml). Houve diferença na pontuação da EVA do paciente para rigidez matinal, sendo maior no grupo com vitamina D baixa (n=10, mediana 4,45, interquartil 1,05 – 9,125) quando comparada ao grupo com vitamina D normal (n=10, mediana 0,55, interquartil 0 – 2,35), $p=0,0341$.

Já no M11, dividimos os pacientes em vitamina D normal (n=4) e baixa (n=9). Pacientes com vitamina D normal pontuaram níveis mais altos na EVA do paciente para dor atual (média $7,32 \pm 2,37$), comparados aos pacientes com vitamina D baixa (média $3,74 \pm 2,19$), $p=0,0224$.

Não houve associações significativas entre os pacientes quando estratificados em três grupos (suficiência, deficiência e insuficiência) ou em 2 grupos (vitamina D baixa ou normal) para os outros parâmetros avaliados em cada momento, $p>0.05$.

Vitamina D sérica e correlações em pacientes com Febre Chikungunya

No M3, houve correlação negativa dos níveis séricos de vitamina D com a pontuação na EVA do paciente para rigidez matinal nos 22 pacientes que tinha dosagem sérica da vitamina ($r=-0,4537$, $p=0,034$)(FIGURA 1). No M4, houve correlação negativa dos níveis séricos de

vitamina D com o número de articulações edemaciadas ($r=-0,5052$, $p=0,0118$) em 24 pacientes que realizaram o exame.

Em contraste, a partir do 6º mês de avaliação, os níveis séricos de vitamina D tiveram correlação positiva com alguns parâmetros que indicam pior quadro clínico. No M6, pacientes tiveram níveis de vitamina D correlacionados com número de juntas dolorosas ($n=16$, $r=0,05071$, $p=0,0469$), pontuação da EVA do paciente para dor atual ($n=17$, $r=0,5141$, $p=0,0364$), pontuação da EVA de avaliação global da doença pelo médico ($n=16$, $r=0,5876$, $p=0,0185$) e HAQ ($n=17$, $r=0,0306$, $p=0,0306$). No M11, houve correlação positiva dos níveis de vitamina D com a pontuação da EVA do paciente para dor atual ($n=11$, $r=0,87$, $p=0,0009$), (FIGURA 1) e EVA de avaliação global da doença pelo paciente ($n=11$, $r=0,6788$, $p=0,0293$).

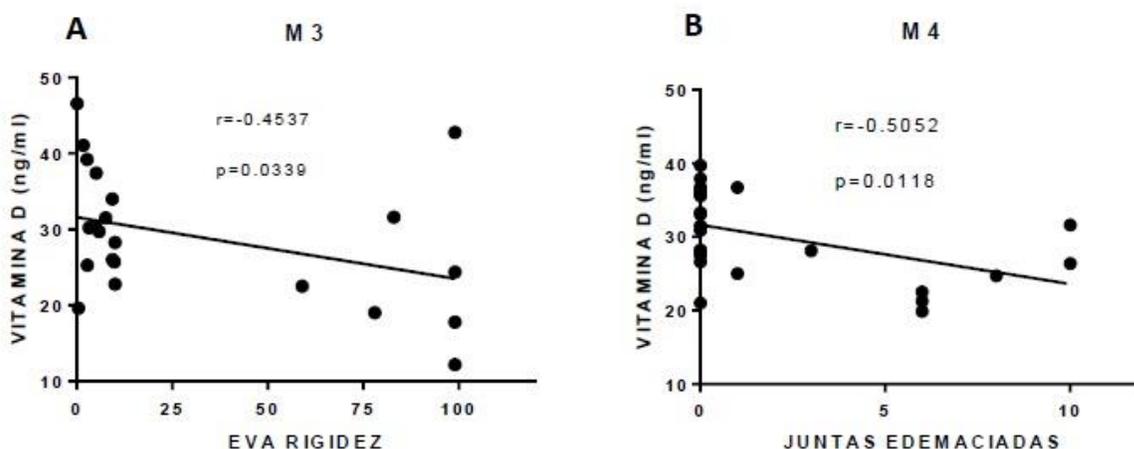


Figura 1: Correlações entre níveis séricos de vitamina d e escala visual analógica (EVA) do paciente de rigidez matinal (a) e número de juntas edemaciadas (b), no terceiro e quarto mês de avaliação, respectivamente.

DISCUSSÃO

A Febre Chikungunya representa uma grande ameaça ao sistema público de saúde brasileiro, principalmente por se tratar de uma doença que promove diversos sintomas articulares potencialmente crônicos, sendo comparável à artrite reumatóide (Tanay, 2017). Apesar disso, poucos estudos foram desenvolvidos visando elucidar possíveis alterações laboratoriais que possam sugerir infecção por CHIKV, bem como associá-las ao quadro clínico, agudo e crônico, desenvolvido pelo paciente.

No presente estudo, relatamos um corte transversal, com duração de um ano de acompanhamento, da evolução de parâmetros laboratoriais apresentados por 53 pacientes acometidos por Febre Chikungunya acompanhados no ambulatório de reumatologia do IMIP.

A vitamina D, apesar de possuir propriedades para o funcionamento do corpo, não foi avaliada por nenhum estudo com intuito de correlacionar possíveis interferências no quadro clínico da Chikungunya decorrente de alterações em seus níveis. A importância do calcitriol, forma ativa da vitamina D, já é bem reconhecida para a função esquelética, neuromuscular e renal, por exemplo. Células imunomoduladoras e inflamatórias são capazes de converter 25-OHD em calcitriol. O calcitriol tem sido descrito como um redutor da produção de citocinas pró-inflamatórias do tipo 1 (IL-12, IFN-g, IL-6, IL-8, fator-a de necrose tumoral, IL-17, IL-9) e um facilitador da produção de citocinas anti-inflamatórias do tipo 2 (IL-4, IL-5, e IL-10). Além disso, o calcitriol colabora na produção e ativação de células T reguladoras (Treg). Logo, percebe-se que a vitamina D e seu metabólito ativo desempenham papel importante na atividade do sistema imunológico (Colotta *et al.*, 2017). No presente estudo, a atuação da 25-

hidroxivitamina D mostrou-se inconsistente em comparação aos distintos quadros clínicos sugestivamente alterados por ela, segundo os métodos estatísticos avaliados durante o seguimento do estudo. Tal cenário demonstra a necessidade de estudos adicionais para avaliar a sua real influência na sintomatologia articular na FC.

A proteína C reativa mostrou-se um importante parâmetro laboratorial associado ao quadro articular crônico, haja vista que houve correlação inversa na comparação de valores de proteína C reativa e parâmetros clínicos que sugerem um quadro de inflamação articular, como juntas dolorosas e edemaciadas. Já a velocidade de hemossedimentação mostrou-se um parâmetro duplamente importante, tanto na avaliação de atividade inicial da doença quanto na fase crônica e na percepção que o paciente possui de si próprio em relação ao seu estado físico e a sua capacidade funcional. Nossos achados estão de acordo com um estudo prévio, no qual foi visto que 68% dos pacientes que desenvolveram persistência dos sintomas de artralgia possuíam os níveis de PCR e VHS aumentados em 95,24% e 68% desses pacientes, respectivamente (Gauri *et al.*, 2016). No entanto, outras alterações não se mostraram tão significativas, no nosso estudo, tais como a plaquetopenia, a linfocitose e a diminuição da função hepática, que se mostraram relevantes em outros estudos, sendo até interpretadas como possíveis preditores de risco de hospitalização do pacientes acometido (Vijayan e Sukumaran, 2016). Entretanto, nenhum paciente de nosso estudo foi hospitalizado durante o período de acompanhamento.

Houve relatos inconsistentes quanto à prevalência de autoanticorpos em pacientes com cronicidade dos sintomas, enquanto há estudos que relatam não haver aumento dos níveis de autoanticorpos, outros relatam aumento de FAN, fator reumatoide e ACPA (Bouquillard e Combe, 2009; Maek-a-Nantawat e Silachamroon, 2009).

TABELAS E GRÁFICOS

Gráfico1: Padrões encontrados no FAN

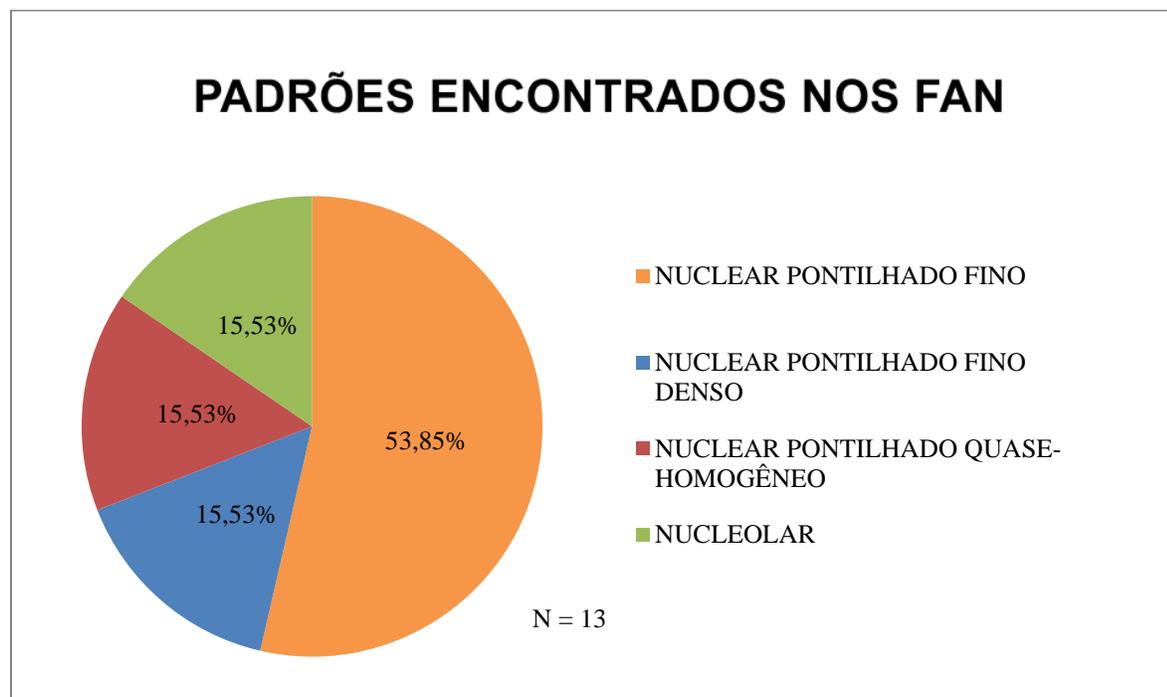


Tabela 1. Dados socio-demográficos

Nº de pacientes	53
Idade	52,3
Range	20-76
Sexo	
Feminino	49
Masculino	4
Zona urbana	50
Zona rural	3
Renda familiar mensal	
< 1 Salário mínimo (SM)	8
1 a 2 SM	33
> 2 a 4 SM	10
> 4 SM	2
Escolaridade	
Analfabeto	3

E. fundamental	21
E. médio	23
E. superior	6
Cor	
Branca	13
Preta	10
Parda	26
Amarela	3
Indígena	1
Afastado do trabalho por Chikungunya	
Sim	26
Média de dias afastado	60,8
Não	27
Afastado das atividades cotidianas por Chikungunya	
Sim	50
Média de dias afastado	34,9
Não	3
Tabagismo atual	7
Tabagismo inativo	16
Nunca fumou	30
Carga tabágica	23,8
Etilismo	
Sim	0
Não	53
História familiar de doença autoimune	
Sim	9
Não	44

Tabela 2. Prevalência de alterações gerais

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES GERAIS	
Acima de 50%	Diminuição de vitamina D (56,25%)
Entre 40% - 50%	Aumento de PCR (45,12%)
Entre 30% - 40%	Diminuição de HDL (37,20%) Eosinopenia (35,02%) Aumento da glicemia (30,33%)
Entre 20% - 30%	Aumento da hemoglobina glicada (28,72%) Aumento da gamagt (26,09%) Aumento da gama-g (25,24%) Aumento da beta-g (22,63%) Aumento da fosfatase alcalina (21,03%) Aumento do colesterol total (20,48%) Aumento do VLDL (20%)
Entre 10% - 20%	Aumento de triglicerídeos (19,91%) Aumento do cálcio (19,81%) Aumento da bilirrubina direta (16,91%) Aumento da DHL (16,67%) Aumento do HCM (16,59%) Diminuição da bilirrubina total (16,18%) Aumento do cloro (16,06%) Diminuição da albumina (15,94%) Diminuição dos neutrófilos (14,75%) Aumento da alfa-2 (14,56%) Aumento do ácido fólico (13,59%) Diminuição da hemoglobina (12,90%) Aumento da ferritina (12,50%) Aumento do VHS (11,32%) Aumento dos linfócitos totais (11,11%) Diminuição de hematócrito (10,14%) Diminuição de CHCM (10,14%)
Entre 5% - 10%	Aumento de TGP (9,39%) Aumento de neutrófilos (8,76%) Diminuição de HCM (7,83%) Aumento de LDL (6,93%) Aumento de leucócitos (6,91%) Diminuição de sódio (6,73%) Diminuição de VCM (5,99%) Aumento de alfa-1 (5,83%) Aumento de sódio (5,77%) Diminuição de TSH (5,39%) Aumento de aldolase (5,29%) Diminuição de CPK (5,26%)
< 5%	Aumento de monócitos (4,61%) Diminuição de glicemia (4,27%)

Aumento de ácido úrico (4,25%)
Aumento de TGO (4,23%)
Diminuição de ferro (3,85%)
Aumento de plaqueta (3,70%)
Aumento de bilirrubinas totais (3,68%)
Aumento de TSH (3,59%)
Diminuição de alfa-1 (3,40%)
Aumento de albumina (3,38%)
Diminuição de TGO (3,29%)
Aumento de eosinófilos (3,23%)
Diminuição de leucócitos (2,76%)
Diminuição de gama-g (2,43%)
Diminuição de proteínas totais (2,42%)
Aumento de T4 (2,40%)
Aumento de ferro (2,40%)
Aumento de B12 (2,39%)
Aumento de ureia (2,37%)
Aumento de potássio (1,92%)
Aumento de CPK (1,91%)
Aumento de VCM (1,84%)
Aumento de fósforo (1,44%)
Diminuição de fósforo (1,44%)
Diminuição de ferritina (1,44%)
Diminuição de cloro (1,04%)

< 1%

Aumento de proteínas totais (0,97%)
Diminuição de beta-g (0,97%)
Diminuição de B12 (0,96%)
Diminuição de TGP (0,94%)
Aumento de creatina (0,93%)
Diminuição de linfócitos totais (0,93%)
Diminuição de plaquetas (0,93%)
Aumento de hematócrito (0,92%)
Diminuição do cálcio (0,48%)
Diminuição de ureia (0,47%)
Diminuição de ácido úrico (0,47%)
Diminuição de monócitos (0,46%)
Diminuição de creatina (0,46%)

Tabela 3. Correlações das provas de atividade inflamatória que se mostraram significantes

PARÂMETRO	PCR		VSH	
	r	p	r	p
M3				
Juntas Dolorosas	0.3123	0.1469	0.3046	0.1576
Juntas Edemaciadas	0.3844	0.0702	0.4932	0.0168
EVA Dor Inicial	0.01490	0.4974	0.4205	0.0457
EVA Dor Atual	0.07909	0.7198	0.7096	0.0001
EVA Paciente	0.09659	0.6771	0.6486	0.0015
EVA Médico	0.3792	0.0743	0.4820	0.0198
HAQ	0.3199	0.1367	0.5629	0.0052
M6				
HAQ	0.007489	0.9757	-0.5644	0.0147
M8				
Juntas Dolorosas	0.7142	0.0006	0.2439	0.3295
Juntas Edemaciadas	0.5222	0.0218	-0.1197	0.6361
HAQ	0.5281	0.0355	0.1548	0.5817
M10				
Juntas Dolorosas	-0.3483	0.2107	-0.5721	0.0266
EVA Dor Atual	-0.05634	0.8505	-0.5495	0.0476
EVA Paciente	-0.01669	0.9300	-0.5472	0.0398
M11				
Juntas Dolorosas	0.06287	0.0422	0.02465	0.9404
Juntas Edemaciadas	0.7224	0.0165	0.1833	0.5644
M12 - 18				
Juntas Dolorosas	0.7643	0.0081	0.2949	0.3757

EVA – Escala Visual Analógica; HAQ – Health Assessment Questionnaire.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANFASA, F. et al. Hyperferritinemia is a potential marker of chronic chikungunya: A retrospective study on the Island of Curaçao during the 2014-2015 outbreak. **J Clin Virol**, v. 86, p. 31-38, Jan 2017. ISSN 1873-5967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912127> >.

ARROYO-ÁVILA, M.; VILÁ, L. M. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. **P R Health Sci J**, v. 34, n. 2, p. 71-7, Jun 2015. ISSN 0738-0658. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061056> >.

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**, v. 76, n. 6, p. 654-7, Dec 2009. ISSN 1778-7254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945329> >.

BRITO, C. A. et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 6, p. 668-679, 2016 Nov-Dec 2016. ISSN 1678-9849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28001212> >.

CAVALCANTE, A. L. et al. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 25, 2017**. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil: Ministério da Saúde. 48: 10 p. 2017.

CHOPRA, A. et al. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. **Epidemiol Infect**, v. 140, n. 5, p. 842-50, May 2012. ISSN 1469-4409. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767452> >.

_____. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 9, p. 2921-2, Sep 2008. ISSN 1529-0131. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759351> >.

COLOTTA, F.; JANSSON, B.; BONELLI, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. **J Autoimmun**, Jul 2017. ISSN 1095-9157. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28733125> >.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017. ISSN 0034-8910. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100606&nrm=iso >.

DUPUIS-MAGUIRAGA, L. et al. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 3, p. e1446, 2012. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22479654> >.

ESSACKJEE, K. et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgrad Med J**, v. 89, n. 1054, p. 440-7, Aug 2013. ISSN 1469-0756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645664> >.

GAURI, L. A. et al. Clinical Spectrum of Chikungunya in Bikaner (North Western India) in 2006 and Follow up of Patients for Five Years. **J Assoc Physicians India**, v. 64, n. 3, p. 22-25, Mar 2016. ISSN 0004-5772. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27731553> >.

HOCHEDÉZ, P. et al. Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. **Am J Trop Med Hyg**, v. 78, n. 5, p. 710-3, May 2008. ISSN 1476-1645. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458301> >.

JAVELLE, E. et al. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 3, p. e0003603, Mar 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760632> >.

KAJEGUKA, D. C. et al. Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in north-eastern Tanzania: a cross sectional study among participants presenting with malaria-like symptoms. **BMC Infect Dis**, v. 16, p. 183, Apr 2016. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112553> >.

KASHYAP, R. S. et al. Diagnosis of Chikungunya fever in an Indian population by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay protocol based on an antigen detection assay: a prospective cohort study. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 2, p. 291-7, Feb 2010. ISSN 1556-679X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007365> >.

KOTULSKA, A. et al. Correlation between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in patients with rheumatic diseases. **Reumatologia**, v. 53, n. 5, p. 243-6, 2015. ISSN 0034-6233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407254> >.

MADARIAGA, M.; TICONA, E.; RESURRECION, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 1, p. 91-8, 2016 Jan-Feb 2016. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707971> >.

MAEK-A-NANTAWAT, W.; SILACHAMROON, U. Presence of autoimmune antibody in chikungunya infection. **Case Rep Med**, v. 2009, p. 840183, 2009. ISSN 1687-9627. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997520> >.

MANIMUNDA, S. P. et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 104, n. 6, p. 392-9, Jun 2010. ISSN 1878-3503. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171708> >.

MILLER, A.; GREEN, M.; ROBINSON, D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 286, n. 6361, p. 266, Jan 1983. ISSN 0267-0623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6402065> >.

MOURYA, D. T.; MISHRA, A. C. Chikungunya fever. **Lancet**, v. 368, n. 9531, p. 186-7, Jul 2006. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844472> >.

PERTI, T. et al. Chikungunya Fever Cases Identified in the Veterans Health Administration System, 2014. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 5, p. e0004630, 05 2016. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144588> >.

PINEDA, C. et al. Chikungunya in the region of the Americas. A challenge for rheumatologists and health care systems. **Clin Rheumatol**, v. 35, n. 10, p. 2381-5, Oct 2016. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553387> >.

POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J Gen Virol**, v. 88, n. Pt 9, p. 2363-77, Sep 2007. ISSN 0022-1317. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698645> >.

QUEYRIAUX, B. et al. Clinical burden of chikungunya virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 8, n. 1, p. 2-3, Jan 2008. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156079> >.

RENAULT, P. et al. [Epidemiological surveillance of leptospirosis on Reunion Island in 2004-2008: possible impact of Chikungunya infection on the case fatality rate of leptospirosis]. **Bull Soc Pathol Exot**, v. 104, n. 2, p. 148-52, May 2011. ISSN 0037-9085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21174236> >.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 49, n. 1, p. 28-32, Jan 1955. ISSN 0035-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14373834> >.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. et al. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 68, n. 12, p. 1849-1858, Dec 2016. ISSN 2151-4658. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015439> >.

RUDOLPH, K. E. et al. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. **Am J Trop Med Hyg**, v. 90, n. 5, p. 882-91, May 2014. ISSN 1476-1645. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639305> >.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, p. e2137, 2013. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23556021> >.

SEPÚLVEDA-DELGADO, J. et al. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. **Clin Rheumatol**, v. 36, n. 3, p. 695-699, Mar 2017. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680539> >.

SIMON, F. et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Med Mal Infect**, v. 45, n. 7, p. 243-63, Jul 2015. ISSN 1769-6690. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119684> >.

TANAY, A. Chikungunya virus and autoimmunity. **Curr Opin Rheumatol**, v. 29, n. 4, p. 389-393, Jul 2017. ISSN 1531-6963. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376065> >.

THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 1, p. e2004, 2013. ISSN 1935-2727.

TSETSARKIN, K. A. et al. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathog**, v. 3, n. 12, p. e201, Dec 2007. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069894> >.

VIJAYAN, V.; SUKUMARAN, S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. **J Clin Rheumatol**, v. 22, n. 4, p. 203-11, Jun 2016. ISSN 1536-7355. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219309> >.

VU, D. M.; JUNGKIND, D.; ANGELLE DESIREE LABEAUD. Chikungunya Virus. **Clin Lab Med**, v. 37, n. 2, p. 371-382, Jun 2017. ISSN 1557-9832. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457355> >.

WAYMOUTH, H. E.; ZOUTMAN, D. E.; TOWHEED, T. E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. **Semin Arthritis Rheum**, v. 43, n. 2, p. 273-8, Oct 2013. ISSN 0049-0172.

ZIEBLAND, S. et al. Comparison of two approaches to measuring change in health status in rheumatoid arthritis: the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and modified HAQ. **Ann Rheum Dis**, v. 51, n. 11, p. 1202-5, Nov 1992. ISSN 0003-4967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466596> >.