



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL
PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E ABORDAGEM
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM FEBRE CHIKUNGUNYA ATENDIDOS
NO IMIP: DADOS DE UMA COORTE.**

**EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND
THERAPEUTIC APPROACH OF PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER
ASSISTED AT IMIP: DATA FROM A COHORT.**

**Projeto aprovado pelo Programa Institucional
de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC
CNPq/IMIP) para o período de agosto/2017 a
julho/2018.**

Aluna: Flora Gomes Teles Vieira

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Jorge da
Fonseca Lima – FPS**

Co-orientadores:

**Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior –
IMIP**

Ms. Paulo Roberto Sampaio de Melo – FPS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM FEBRE CHIKUNGUNYA ATENDIDOS NO IMIP

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC APPROACH OF PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER ASSISTED AT IMIP: DATA FROM A COHORT.

Equipe do Projeto:

Aprovada pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC CNPq/IMIP) para o período de agosto/2017 a julho/2018:

Flora Gomes Teles Vieira

Estudante do 10º período de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: floratvieira@hotmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5671605512095567>

Orientador:

Prof. Dr. Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Diretor da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: eduardojorge@imip.org.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4873032931017402>

Co-orientadores:

Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior

Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Ms. Paulo Roberto Sampaio de Melo

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde e Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Equipe:**Flora Gomes Teles Vieira**

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: floratvieira@hotmail.com

F.: (88) 988546415

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5671605512095567>

Prof. Dr. Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Diretor da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: eduardojorge@imip.org.br

Telefone: (81) 99962-4965

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4873032931017402>

Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior

Médico Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: laurindorochajr@hotmail.com

F.: (81) 9.9440-6667

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Dr. Paulo Roberto Sampaio de Melo

Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: paulorsmelo@gmail.com

F.: (81) 9.9954-5929

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6275772795012189>

Hugo Deleon de Lima

Licenciado em Ciências Biológicas UFPE

Email: hugodeleondelima@gmail.com

F.: (81) 9.8625-2026

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7590711243560059>

Renan Mesel Correia

Acadêmico do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: renanmesel@outlook.com

F.: (81) 9.9700-4569

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1508039206449812>

Alice Góes Liberato de Mattos

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: mattosalice@rocketmail.com

F.: (81) 9.8126-5608

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7174814104688100>

Ana Flávia Rocha de Oliveira

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: ana.flavia.ro@hotmail.com

F.: (81) 9.9252-3484

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6243286300109789>

Dr^a Mariana Souza Pessoa de Luna

Médica Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: marianasouzapl@gmail.com

F.: (81) 9.8809-6981

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2321820896346891>

Ambulatório de Pesquisa em Febre Chikungunya do Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira

RESUMO

Contexto: A Febre Chikungunya é um problema de saúde global, diante da morbidade e dos prejuízos socioeconômicos a ela associados, posto que não existe tratamento antiviral específico. Tornou-se epidêmica no Brasil, principalmente entre 2014 e 2015, sendo Pernambuco um dos estados mais acometidos. Esse estudo objetiva analisar as características epidemiológicas, as manifestações clínicas e o tratamento realizado no IMIP.

Métodos: Estudo com componentes longitudinal e transversal, realizado no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco – IMIP, no período de agosto de 2017 a julho de 2018, envolvendo 78 pacientes. A coleta de dados foi feita através de preenchimento de formulário padrão, avaliação clínica e de resgate de dados em prontuário. As análises foram realizadas utilizando o software graphpad prism V. 6.0.

Resultados: Nossa população de estudo foi composta por 66 mulheres (84,62%) e 12 homens (15,38%), com média de idade de 50,42 anos. Dezoito pacientes (23,07%) apresentavam doença reumatológica prévia (DRP) e evidenciou-se, na análise comparativa, que os que não possuíam esse antecedente referiram edema em membros inferiores em proporção significativamente maior ($p=0,03$) e apresentaram maior uso prévio de Antiinflamatórios não esteroidais ($p=0,023$). Observamos que, na fase subaguda, houve uma diferença significativa quanto à autoavaliação de Fadiga ($p=0,009$) e avaliação global da doença pelo médico na Escala Visual Analógica ($p=0,03$), quando comparamos idosos com os não idosos, sendo esses valores significativamente maiores nos idosos. Ao compararmos as fases aguda/subaguda com a fase crônica da doença, observamos uma redução significativa no número de articulações dolorosas ($p<0,0001$) e edemaciadas ($p=0,002$). Com relação ao manejo clínico, analisamos que tanto o uso de Hidroxicloroquina quanto o de corticoides estiveram associados a uma melhora em um maior número de parâmetros clínicos, quando comparadas as fases aguda/subaguda e crônica.

Conclusão: A população avaliada nesse estudo demonstrou características clínicas semelhantes às de outras coortes. Não encontramos diferenças nas manifestações musculoesqueléticas entre pacientes com DRP e SEM DRP. O tratamento com Hidroxicloroquina e corticoide foi associado a melhora de parâmetros clínicos, quando comparadas as fases aguda e crônica. Entretanto, estudos adicionais com maior número de pacientes são necessários.

Palavras-chave: Febre Chikungunya, perfil de saúde, epidemiologia, sinais e sintomas, terapêutica;

Abstract

Background: Chikungunya fever is considered a global health problem because of its morbidity and socioeconomic losses as there is no specific antiviral treatment. It became epidemic in Brazil, between 2014 and 2015, being Pernambuco one of the most affected cities. This study aimed to analyze the clinical manifestations, the epidemiologic factors and treatment prescribed in IMIP.

Methods: This study had longitudinal and transversal designs, carried out at the Instituto Materno Infantil de Pernambuco - IMIP, from August 2017 to July 2018, involving 78 patients. Data collection was done by clinical evaluation and review of medical records data. The analyzes were made using graphpad prism software V. 6.0.

Results: Our study population consisted of 66 women (84.62%) and 12 men (15.38%), with a mean age of 50.42 years. Eighteen patients (23.07%) had previous rheumatologic disease (PRD) and compared to patients with no PRD there was an association with previous use of NSAIDs ($p = 0.023$). In the subacute phase, there was significant difference in visual analogue scale for fatigue and for disease global evaluation by the physician, $p = 0.009$ and $p = 0.03$, respectively for elderly and non-elderly patients. When compared the acute/subacute phases with chronic phase of the disease, there was a significant reduction in the number of painful ($p < 0.0001$) and swollen joints ($p = 0.002$). Regarding the clinical management, we analyzed that the use of hydroxychloroquine in corticoids was associated with an improvement in a greater number of clinical parameters when comparing the acute/subacute with chronic phases.

Conclusion: A presentation evaluated in the study demonstrated clinical characteristics similar to other cohorts. There were no differences in clinical manifestations in with or without PRD. Treatment with hydroxychloroquine and corticosteroids was associated with an improvement in clinical parameters when compared with the acute and chronic phases. However, additional studies with larger numbers of patients are needed.

Key words: Chikungunya fever, health profile, epidemiology, signs and symptoms, therapeutics;

INTRODUÇÃO

A Febre Chikungunya (FC) é uma arbovirose causada pelo CHIKV, um vírus reemergente, pertencente à família Togaviridae e ao gênero Alphavirus, inicialmente isolado no sul da Tanzânia, entre 1952 e 1953.¹⁻⁹ A doença alcançou as Américas em 2013, e logo se espalhou por todo o continente, atingindo milhões de pessoas e tornando-se uma preocupação global, diante de sua importante morbidade e dos prejuízos socioeconômicos associados.^{1, 6, 10, 11, 12}

No Brasil, os primeiros casos foram reportados em 2014, no Amapá e na Bahia.^{6, 7, 11, 13, 14} Posteriormente, Pernambuco tornou-se um dos estados mais acometidos, registrando 5574 casos prováveis até a Semana Epidemiológica 19 de 2018.¹⁵

A principal forma de transmissão do vírus da Chikungunya se dá pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o vetor mais comum em regiões de clima tropical e o *Aedes albopictus* mais comum nos climas frios.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 16, 17, 18, 19} Após a inoculação do vírus no hospedeiro, este se reproduz nos fibroblastos e macrófagos cutâneos e é drenado para o sistema linfático, para posteriormente atingir a corrente sanguínea e alcançar os órgãos-alvo, induzindo, com esse processo, a resposta imune inata e celular.^{2, 9}

Após a picada do mosquito, o período de incubação do vírus é de 2 a 7 dias.^{4, 6, 11, 16, 19} Depois desse período, o paciente inicia a fase aguda, que dura de 7 a 14 dias, com febre alta, geralmente maior que 39°C, mialgia, dor de cabeça, dores nas costas e artralgia debilitante. A artralgia geralmente acomete múltiplas articulações, de forma aditiva e simétrica, principalmente em punhos, tornozelos e mãos, podendo revelar também edema periarticular. Outros sintomas menos comuns são rash, úlcera oral, dermatite esfoliativa, hiperpigmentação, fotofobia, dor retroorbital, vômitos, diarreia e meningoencefalite.^{1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17, 19} Em geral, a maioria dos sintomas se resolve com 1 a 2 semanas, entretanto, 15 a 60% dos pacientes evoluem para a fase crônica da doença, que pode ter duração de até meses ou anos.^{1, 3, 6, 11, 16, 19}

Na fase subaguda, que segue de 15 dias a 3 meses de doença, prevalecem os sintomas articulares, como artralgia, bursite, tenossinovite, rigidez matinal e astenia. As manifestações nessa fase podem apresentar-se de forma contínua ou intermitente.^{5, 9}

Alguns dos fatores de risco à cronicidade incluem sexo feminino, maior idade, presença de doenças reumatológicas prévias, severidade dos sintomas na fase aguda, altos

títulos de anticorpos, níveis muito elevados de proteína C reativa e carga viral elevada.^{1, 2, 6, 9, 11, 16}

As manifestações crônicas podem surgir de forma persistente ou recidivante. Podem ser semelhantes às da fase aguda ou evoluir com envolvimento articular que simula artrite reumatoide, incluindo tenossinovite, entesite, espondiloartrite soronegativa, síndrome do túnel do carpo, crioglobulinemia e artrite psoriásica.^{1, 6, 11, 16, 19} As cadeias imunológicas responsáveis pela cronicidade ainda não estão bem elucidadas, mas sugere-se que essa patogênese seja resultado de uma combinação de danos celular e tecidual direto, pela reprodução viral, e indireto, por ativação da resposta imune nos tecidos-alvo ou por uma desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório.^{4, 7, 9}

O diagnóstico da doença se dá a partir de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.^{9, 11, 12, 19} Diante de uma situação de epidemia, os quadros febris agudos acompanhados de artralgia ou artrite devem sempre levantar a suspeita de Febre Chikungunya. A detecção do CHIKV e as sorologias (IgG e IgM) só devem ser solicitadas em casos graves, atípicos ou quando for necessário fazer diagnóstico diferencial com outras afecções.⁹

Por iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), iniciou-se, em abril de 2016, um estudo multicêntrico envolvendo, inicialmente, seis centros em quatro estados do país (Pernambuco, Paraíba, Ceará e Sergipe), com o objetivo de sistematizar a assistência a esses pacientes: Trata-se da Coorte Multicêntrica CHIKBRASIL, da qual o projeto âncora desse estudo faz parte.

Até o presente momento, não há tratamento antiviral específico para o CHIKV disponível, portanto, o tratamento adotado é sintomático e de suporte.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 16, 19} Os dados existentes na literatura são limitados, diante de estudos com amostras reduzidas, grupos comparativos heterogêneos, tempo de seguimento curto, variações nas posologias, dentre outros fatores.¹⁰ Atualmente existem dois documentos que orientam o tratamento do quadro algico e das manifestações musculoesqueléticas persistentes na FC: as recomendações do Ministério da Saúde¹⁹ e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia.¹⁰

Apesar das Recomendações propostas, a Febre Chikungunya ainda é considerada uma preocupação global, devido à importante morbidade a que se associa, podendo interferir fortemente na qualidade de vida dos acometidos, em vista à grande proporção de pacientes que evoluem com sintomas persistentes, causando também acometimento psicológico, levando ao absenteísmo ao trabalho e, conseqüentemente, a importantes

prejuízos socioeconômicos. É válido ressaltar que, atualmente, não existem estudos em Pernambuco que abordem as manifestações clínicas de FC e o impacto do tratamento nos pacientes com essa doença.

Portanto, o nosso estudo tem como objetivo avaliar as apresentações clínicas em cada fase da doença e descrever o manejo terapêutico, além de identificar o perfil epidemiológico da população acometida em nosso estado.

MÉTODOS

Foi realizada uma Coorte com componentes longitudinal e transversal, no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), na cidade de Recife-PE, no período de agosto de 2017 a julho de 2018.

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos atendidos no Ambulatório de Febre Chikungunya do IMIP, diagnosticados de acordo com os critérios clínico-epidemiológicos indicados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. São considerados critérios clínicos o início abrupto de febre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ e artralgia/artrite intensa de início agudo não explicada por outras condições médicas. São enquadrados nos critérios epidemiológicos os indivíduos que residem ou visitaram área endêmica ou epidêmica no prazo de 15 dias antes do início de sintomas ou têm vínculo epidemiológico com caso confirmado. Também foram inclusos os já participantes do estudo “PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE CHIKUNGUNYA E MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS”, projeto âncora do qual essa pesquisa faz parte. O estudo obedece à 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.

A coleta de dados se fez através de resgate de dados de prontuário e preenchimento de Formulário-Padrão, em entrevista agendada periodicamente pelos pesquisadores, com avaliação de dados epidemiológicos, manifestações clínicas e medicações em uso, além da análise do tratamento prescrito no serviço. Foi usada a Escala Visual Analógica (EVA) para autoavaliação do paciente nos seguintes parâmetros: dor atual, rigidez matinal, fadiga e autoavaliação global e para avaliação do médico acerca do quadro geral do paciente.

O período de estudo foi dividido levando-se em conta a fase da doença em que o paciente se encontrava no momento da consulta. Foram analisados os pacientes na fase

aguda, que vai até 15 dias de doença, na fase subaguda, que se estende de 15 dias a 3 meses e na fase crônica, que se prologa além de 3 meses.

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 Test 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. Comparações da frequência de fenômenos entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas pela aplicação do teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada utilizando o programa de bioestatística Graphpad Prism, versão 6.0.

RESULTADOS

Características da Amostra

Foram incluídos no estudo 78 participantes com diagnóstico de FC, com dados referentes a dois anos de acompanhamento, sendo a população composta por 66 mulheres (84,62%) e 12 homens (15,38%), com média de idade de 50,42 anos, cujos principais dados epidemiológicos se encontram na Tabela 1.

Tabela 1- Dados Epidemiológicos

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS (n=78)	N	%
Idade: 50,42 (±14,25)		
AREA		
Urbana	74	94,87
Rural	4	5,13
SEXO		
Feminino	66	84,62
Masculino	12	15,38
RENDA FAMILIAR		
<1 SM	14	17,95
1 a 2 SM	42	53,85
2 a 4 SM	18	23,08
>4 SM	4	5,13
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	4	5,13
Ensino Fundamental	25	32,05
Ensino Médio	34	43,59
Ensino superior	15	19,23
COR		
Branca	18	23,08
Preta	14	17,95
Parda	41	50
Amarela	3	3,85
Indígena	1	1,28
COMORBIDADES		
HAS	30	38,46
DM	15	19,23
DLP	27	34,62
Tireoidopatia	4	5,13
Obesidade	18	23,08
SM: salário(s) mínimo(s); HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia;		

Fase Aguda

Na fase aguda foram analisados 11 pacientes, dos quais 10 (90,90%) referiam artralgia, 6 (54,54%) queixavam-se de cervicalgia, 5 (45,45%) de dorsalgia e 6 (54,54%) de lombalgia. Oito participantes (72,72%) apresentaram artrite. Cinco enfermos referiram edema de MMSS (45,45%) e 8 queixaram-se de edema de MMII (72,72%). Rigidez matinal foi referida em 9 (81,81%) dos enfermos, sendo destes, 54,54% por menos de 30 minutos, 18,18% por 30 a 60 minutos e 9,09% por mais de 60 minutos. Dois (18,18%) desses pacientes queixavam-se de queda de cabelo. Ao exame físico, a mediana de articulações dolorosas encontradas foi de 5 (IQ= 2 – 35) e de articulações edemaciadas foi de 2 (IQ=1-15)

Dos avaliados nessa fase, sete (63,63%) estavam em uso de analgésicos, dois (18,18%) de opioides, 1 (9,09%) de medicações para dor neuropática, o mesmo valor percentual para relaxantes musculares e prednisona.

Para 9 (81,81%) dos pacientes atendidos na fase aguda foi prescrito Prednisona, para 7 (63,63%) Hidroxicloroquina, medicações para dor neuropática para 4 (36,36%) e Analgésicos para 2 (18,18%).

Fase Subaguda

Na fase subaguda, dos 48 pacientes analisados, 21 (43,75%) apresentaram persistência dos sintomas articulares. 43 (87,5%) queixaram-se de artralgia, 32 (66,66%) apresentaram artrite, 23 (47,91%) queixaram-se de cervicalgia, 28 (58,33%) de dorsalgia e 20 (41,66%) de lombalgia. Desses enfermos, 39 (81,25%) apresentaram rigidez matinal, sendo que 46,15% referem esse sintoma por menos de 30 minutos, 28,20% entre 30 e 60 minutos e 25,64% dos pacientes por mais de 60 minutos. Foi referida queda de cabelo em 20 (41,66%) nessa fase.

Ao exame físico, 6 (12,5%) dos pertencentes a essa fase apresentaram a manobra de Finkelstein positiva (avaliação de Tendinite de Quervain), 6 (12,5%) Tinel (avaliação de síndrome do túnel do carpo) positiva e 6 (12,5%) Phallen (avaliação de síndrome do túnel do carpo) positiva. A mediana de articulações com dor foi de 14,0 (IQR=5-27,5) e de juntas edemaciadas a média foi de 2,0 (IQR=0,0-5,5).

Analizamos que há uma diferença significativa quanto à autoavaliação de Fadiga e à avaliação do paciente pelo médico na Escala Visual Analógica (EVA), quando comparamos idosos com os não idosos, sendo esses valores significativamente maiores nos pacientes idosos. A mediana do EVA de fadiga nos idosos foi de 2,8 (IQR: 0,80-5,77)

e dos não idosos foi de 6,40 (IQR=4,7-8,8), com $p=0,009$. Para o EVA do médico, obtivemos uma mediana de 3,25 (IQR: 1,70-4,75) nos idosos vs 5,2 (IQR:3,30-7,40) nos não idosos, com $p=0,030$. Na fase subaguda, 19 (39,58%) dos participantes tomaram analgésicos, 22 (45,83%) estavam em uso de prednisona, 5 (10,41%) fizeram uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 2 (4,16%) de opióides, 15 (31,25%) de antimaláricos, 7 (14,58%) de medicações para dor neuropática, sendo o mesmo valor para relaxantes musculares. Um (2,08%) dos pacientes nessa fase usou Metotrexate

Na fase subaguda, 33 (68,75%) obtiveram prescrição de Prednisona, 26 (54,16%) de Hidroxicloroquina, 9 (18,18%) de analgésicos, 6 (12,5%) de medicações para dor neuropática e para 4 (8,33%) foi prescrito Metotrexate

Analisamos que houve, nessa fase, uma associação entre o número de articulações com dor e o uso de relaxantes musculares. A mediana de articulações dolorosas dos pacientes em uso desse medicamento foi de 60,0 (IQR:8,0 -64,0) enquanto a dos que não fizeram uso foi de 10,0 (IQR: 3,0 - 26,0), com $p=0,013$. A mesma relação foi observada com as articulações edemaciadas, com a mediana de 1,0 (IQR: 0,0 - 5,0) nos que não estavam em uso e 13,0 (IQR: 2,0 - 20,0) nos pacientes em uso dessa medicação, com $p=0,029$.

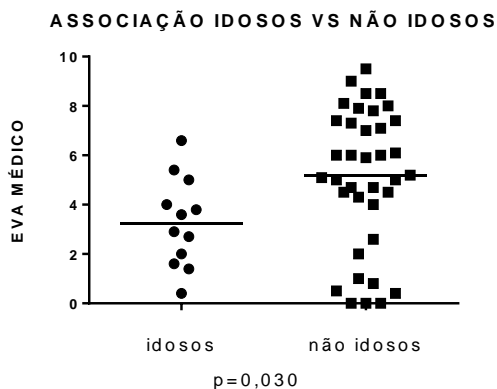


Figura 1 Associações - EVA médico

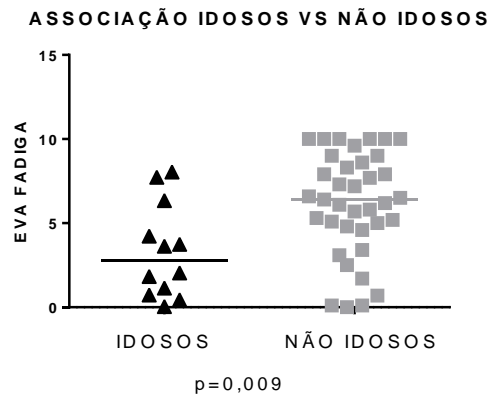


Figura 2 - Associações - EVA fadiga

Fase crônica

Na fase crônica, 37 (74%) dos 50 pacientes analisados referiram persistência dos sintomas articulares, 40 (80%) relataram artralgia, 21 (42%) queixaram-se de cervicalgia, 20 (40%) de dorsalgia, 23 (46%) de lombalgia e 27 (54%) dos enfermos apresentaram artrite. Ao serem perguntados sobre rigidez matinal, 34 (68%) relataram a presença, sendo 42% por menos de 30 minutos, 6% de 30 a 60 minutos. Vinte e um (42%) dos pacientes

nessa fase referiram queda de cabelo. Ao exame físico, 7 (14%) apresentaram dor ou espessamento à palpação de tendões, sendo desses 6 (85,71%) em mãos ou punhos. Nove (18%) dos avaliados apresentaram fascite plantar. Às manobras de Finkelstein, Tinel e Phallen, 15 pacientes, 12 e 13 (30%, 24% e 26%) apresentaram positividade, respectivamente. Foi observada uma mediana de articulações dolorosas de 6,0 (IQR=0,25-24,50) e de 0,0 (IQR=0,0-3,75) de articulações edemaciadas.

Na fase crônica da doença, 26 (52%) participantes usaram antimaláricos, 20 (40%) prednisona, 13 (26%) usaram analgésicos, para AINEs e metotrexate foram usados por 8 (16%) dos pacientes e medicações para dor neuropática por 6 (12%).

Foi prescrito Hidroxicloroquina para 24 (48%) dos avaliados, Prednisona para 21 (42%), Medicações para dor neuropática para 12 (24%) e Metotrexate para 10 (20%) destes.

Foi visto que, nessa fase, o uso de prednisona estava associado a um maior número de articulações com dor, com medianas de 11 (IQR: 4,0-31,50) vs 4 (IQR:0 – 15,75) e $p=0,04$ e com um EVA do médico significativamente superior, com medianas de 3,65 (IQR: 2,22-5,07) vs 1,20 (IQR: 0,42 – 3,52), e $p=0,010$.

Características clínicas dos pacientes com e sem Doença Reumatológica Prévia

Os pacientes foram divididos em 2 grupos conforme a presença de DRP (n=18) ou ausência desse fator. (n=60).

As doenças referidas foram: osteoartrose (n=8), gota (n=1), artrite reumatoide por (n=3), gonartrose (n=1), sarcoidose (n=1), fibromialgia (n=3) e espondilite anquilosante (n=1).

Na análise comparativa, evidenciou-se que os que possuíam DRP referiram edema em MMII em proporção significativamente maior. As associações destes pacientes estão descritas na tabela 2.

Tabela 2- Características clínicas dos pacientes com e sem DRP

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COM DRP (n=18)	SEM DRP (n=60)	P
IDADE	55,1 ± 9,7	49,0 ± 15,1	0,11
TEMPO DE DOENÇA (semanas)	8,36 (IQR=3,718-15,7)	5,71 (IQR=3,21-10,18)	0,06
ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	28,50 (IQR=14-43,2)	16,50 (IQR=6,25-34,5)	0,07
ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS	2,50 (IQR=0,75-9,5)	2,0 (IQR=0,0-7,0)	0,55
EVA DOR INICIAL	9,65 (IQR=6,6-10,0)	9,4 (IQR=5,3-10)	0,56
IMC	28,85 (IQR=26,68-32,75)	28,27 (IQR=25,72-36,60)	0,71
EVA DOR ATUAL	6,55 (IQR=3,25-8,5)	5,4 (IQR=4,1-8,0)	0,67
EVA RIGIDEZ	7,1 (IQR=4,0-10,0)	7,5 (IQR=3,0-9,3)	0,18
EVA FADIGA	5,0 (IQR=4,1-9,8)	6,0 (IQR=4,6-9,0)	0,98
EVA PACIENTE	7,45 (IQR=5,0-9,825)	7,0 (IQR=5,1-9,5)	0,83
EVA MEDICO	7,55 (IQR=4,0-8,625)	5,05 (IQR=3,45-7,0)	0,09
CERVICALGIA	12 66,66%	37 61,66%	0,78
DORSALGIA	10 55,55%	39 65%	0,57
ARTRITE	17 94,44%	48 80%	0,27
LOMBALGIA	12 66,66%	30 50%	0,28
EDEMA DE MMSS	8 44,44%	30 50%	1,00
EDEMA DE MMII	16 88,88%	40 66,66%	0,03*
QUEDA DE CABELO	6 33,33%	22 36,66%	6,00
RIGIDEZ MATINAL	18 100%	51 85%	0,10

DRP: doença reumatológicas prévia; EVA: escala visual analógica; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores;

*p<005

Como pode ser visto na Tabela 3, foi observado que os pacientes com DRP apresentaram uso prévio de AINEs significativamente superior, quando comparados aos sem DRP.

Tabela 3- Tratamento dos pacientes com e sem DRP

MEDICAÇÕES	COM DRP (n=18)	SEM DRP (n=60)	p
ANALGESICOS PRÉVIOS	6 33,33%	24 40%	0,7834
AINES PRÉVIOS	5 27,77%	4 6,66%	0,0267*
CORTICOIDES PREVIOS	5 27,77%	16 26,66%	1,000
PRESCRIÇÃO HCQ	11 61,11%	39 65%	0,7848
PRESCRIÇÃO ANALGÉSICOS	3 16,66%	11 18,33%	1,000
PRESCRIÇÃO AINES	2 11,11%	1 1,66%	0,130
PRESCRIÇÃO MEDICAÇÕES PARA DOR NEUROPÁTICA	3 16,66%	17 28,33%	0,3760
PRESCRIÇÃO OPIÓIDES	1 5,55%	3 5%	1,000

DRP: Doença reumatológicas prévia; HCQ: hidroxicloroquina, AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais; ***p<005**

Comparação entre Fase Aguda/Subaguda e Fase Crônica

Ao compararmos as fases aguda/subaguda com a fase crônica, observamos uma mediana de articulações com dor de 13,5 (IQR:3,75-27,75) na fase aguda/subaguda e de 3 (IQR:0-17) na fase crônica ($p<0,0001$), assim como o número de articulações edemaciadas, que passou de uma mediana de 2 (IQR:0,25-11,75), na fase aguda/subaguda para uma mediana de 0 (IQR:0-17) na fase crônica, com $p=0,002$. Observamos, ainda, que os pacientes obtiveram melhora na avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA) nos seguintes parâmetros: Dor atual, com escore mediano de 5 (IQR:2,825-7,75) vs 2,25

(IQR:0,06-5,27) e $p=0,0056$, rigidez matinal, com mediana de 5,8 (IQR:3-9,30) vs 1,5 (IQR:0,0-5,97) e $p<0,0001$, fadiga, com mediana de 5,7 (IQR:2,80-8,50) vs 0,85 (IQR:0,0-5,20) e $p=0,0002$, autoavaliação global, com mediana de 6,6 (IQR:3,5-8,8) vs 2,45 (IQR:0,3-5,4) e $p=0,0009$ e avaliação pelo médico, com mediana de 5 (IQR:2,9-7,4) vs 1,5 (IQR:0,25-3,725) e $p<0,0001$.

Quando comparados os enfermos que usaram HCQ com os que não utilizaram o medicamento, pudemos observar a melhora dos pacientes do primeiro grupo em um número maior de parâmetros clínicos, como pode ser visto na tabela n^a 4.

Tabela 4- Evolução dos pacientes que usaram e os que não usaram HCQ

	Fase Aguda/Subaguda	Fase Crônica	p
Em uso de HCQ (n=20)			
Articulações com dor	18,0 (IQR:8,0-36,75)	4,0 (IQR:0,0-34,5)	0,0010*
Articulações com edema	5,0 (IQR:1,25-17,25)	0,0 (IQR:0,0-2,0)	0,0019*
EVA da dor atual	5,55 (IQR:3,27-8,07)	2,15 (IQR:0,05-5,40)	0,0083
EVA da fadiga	6,5 (IQR:3,50-8,60)	0,65 (IQR:0,0-5,2)	0,0019*
EVA da rigidez	7,6 (IQR:4,5-9,4)	2,25 (IQR:0,0-5,97)	0,0006*
EVA do paciente	7,35 (IQR:3,92-9,32)	2,85 (IQR:0,20-6,40)	0,0121*
EVA do médico	5,7 (IQR:3,55-8,37)	2,2 (IQR:0,45-3,72)	0,0003*
Sem uso de HCQ (n=16)			
Articulações com dor	9,0 (IQR:1,25-25,50)	3,0 (IQR:0,0-13,25)	0,0250*
Articulações com edema	1,5 (IQR:0,0-2,75)	0,0 (IQR:0,0-2,0)	0,3340
EVA da dor atual	3,6 (IQR:2,57-5,60)	2,25 (IQR:0,075-4,20)	0,2066
EVA da fadiga	5,15 (IQR:1,85-7,57)	1,85 (IQR:0,0-5,85)	0,0727
EVA da rigidez	5,6 (IQR:2,75-6,75)	0,8 (IQR: 0,0-6,10)	0,0248*
EVA do paciente	6,3 (IQR:3,1-7,4)	1,9 (IQR:0,30-3,92)	0,0253*
EVA do médico	4 (IQR:1,6-6,6)	0,9 (IQR:0,12 - 3,60)	0,0065*
HCQ: Hidroxicloroquina; EVA: escala visual analógica; * $p<0,05$			

Quando analisada a evolução dos participantes comparando os que fizeram uso de corticoide aos que não utilizaram o medicamento, observamos que esses pacientes

também apresentaram melhora significativa em uma quantidade maior de parâmetros clínicos, como pode ser observado na tabela nº5.

Tabela 5- Comparação entre os pacientes que usaram e os que não usaram Corticoide

Parâmetros	Fase		p
	Aguda/Subaguda	Fase Crônica	
Em uso de Corticoide (n=28)			
Articulações com dor	12,5 (IQR:2,25-27,75)	2 (IQR:0,0-19,50)	0,0006*
Articulações com edema	2,5 (IQR:0,25-11)	0 (IQR:0-2)	0,0092*
EVA da dor atual	5 (IQR:2,42-7,75)	1,85 (IQR:0,0-5,27)	0,0125*
EVA da fadiga	5,7 (IQR:3,4-8,5)	0,65 (IQR:0-5,97)	0,002*
EVA da rigidez	5,5 (IQR:2,7-9,3)	1,2 (IQR:0,0-4,90)	0,0004*
EVA do paciente	6,8 (IQR:3,7-9,5)	1,5 (IQR:0,10-5,25)	0,0007*
EVA do médico	5,2 (IQR:3,5-7,37)	0,95 (IQR:0,025-3,72)	< 0,0001*
Sem uso de Corticoide (n=8)			
Articulações com dor	16 (IQR:8,50-51,5)	4,5 (IQR:1,0-13,25)	0,0313*
Articulações com edema	1,5 (IQR:0,25-18,25)	0 (IQR:0,0-1,50)	0,2188
EVA da dor atual	4,95(IQR:3,17-7,52)	2,5 (IQR:1,90-6,75)	0,1953
EVA da fadiga	5,45 (IQR:2,12-9,42)	2,95 (IQR:0,12-3,27)	0,0781
EVA da rigidez	6,15 (IQR:5,17-9,20)	3,05 (IQR:0,025-6,82)	0,0477*
EVA do paciente	6 (IQR:3,5-7,4)	2,75 (IQR:1,87-8,17)	0,6875
EVA do médico	2,9 (IQR:2,0-7,4)	2,15 (IQR:1,025-4,45)	0,0781
EVA: escala visual analógica;			
Mediana (IQR: 25%-75%), * p<0,05			

DISCUSSÃO

A Febre Chikungunya continua sendo uma preocupação de âmbito global, frente ao impacto causado na qualidade de vida dos acometidos, bem como aos prejuízos socioeconômicos associados.² Novos estudos são necessários sobre o tema, posto que as pesquisas existentes possuem importantes limitações e ainda não existe um tratamento

antiviral específico, nem tampouco vacinas ou medicamentos que possam prevenir a enfermidade.¹⁰

O presente estudo trata-se de uma coorte de componentes transversal e longitudinal, com duração de um ano, usando dados referentes a dois anos de acompanhamento de 78 pacientes atendidos no ambulatório de Febre Chikungunya do IMIP.

Nossa população de estudo foi composta, em sua maioria, por mulheres, residentes da zona urbana, indivíduos com renda familiar mensal de 1 a 2 salários mínimos, nível de escolaridade até o ensino médio e autodeclarados como pardos. As principais comorbidades encontradas foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Dislipidemia. A revisão sistemática realizada por A. Badawi et al. em 2018²⁰ mostrou a hipertensão como a comorbidade mais prevalente da FC, além de relacionar HAS e obesidade a uma maior predisposição à severidade da doença. A SBR também aponta a hipertensão como fator de risco para mortalidade pela doença.⁹

Na fase aguda, os principais sintomas apresentados estiveram em concordância com a literatura, sendo eles artralgia, febre, rigidez matinal, dor nas costas, fadiga e artrite, tendo essa última principalmente acometimento poliarticular e forma aditiva. As manifestações dermatológicas foram menos prevalentes, o que também é concordante com os dados já existentes em estudos prévios.^{1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19}

Também em concordância com os dados já existentes, os pacientes na fase subaguda apresentaram predomínio das manifestações articulares, referindo artralgia, artrite, cervicalgia, dorsalgia e lombalgia, além de relatarem a presença de rigidez matinal.^{5, 9, 19}

Já são conhecidos alguns fatores que interferem na evolução da doença para a cronicidade, entre eles a maior idade, a severidade dos sintomas na fase aguda, a presença de doenças reumatológicas prévias, os altos títulos de anticorpos, níveis muito elevados de proteína C reativa e carga viral elevada.^{1, 2, 6, 9, 11, 16}

A revisão publicada no *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* no ano de 2016¹¹ aponta a possibilidade de descompensação de doenças reumatológicas prévias com a infecção pelo CHIKV. A revisão sistemática publicada no *The Journal of Clinical Investigation* em 2017 indica a presença de doença reumatológica prévia como um dos fatores associados a um maior risco de cronificação da FC.²

Ao compararmos os pacientes com DRP com os que não apresentavam esse antecedente na primeira consulta, observamos que os do primeiro grupo apresentaram uso

prévio de AINES significativamente maior que o segundo grupo, além de uma proporção significativamente menor de edema de MMII.

Em nosso estudo, ao analisarmos os pacientes idosos em comparação aos não idosos, na fase subaguda, foi visto que o EVA de Fadiga e o EVA do Médico demonstraram escores significativamente maiores no grupo de não idosos. P. Nakkhara et al., em um estudo realizado com 519 pacientes, em 2013, na Tailândia, concluiu que nos idosos o risco de doença sintomática é menor ($p=0,003$), posto que o Alphavirus ativa as citocinas pró-inflamatórias, e que essa resposta está diminuída nesse grupo etário.²¹ Em contraponto ao estudo supracitado, a pesquisa realizada por Huits et al., em 2018, que analisou os fatores preditores de artralgia pós chikungunya, não encontrou relações significativas entre a maior idade e o risco de desenvolver essa manifestação.²²

A literatura descreve que na fase crônica os doentes podem evoluir com manifestações articulares semelhantes às da fase subaguda ou que envolvem tendinite, entesite, tenossinovite, síndrome do túnel do carpo e neuropatias.^{1, 6, 11, 16, 19} De forma concordante, um grande percentual dos participantes de nosso estudo referiu persistência dos sintomas articulares na fase crônica. Alguns pacientes apresentaram dor à palpação ou espessamento do tendão, principalmente de mãos/punhos, e também foi evidenciada fascite plantar. Observou-se que, com o avançar da fase subaguda até a cronicidade, o valor percentual de testes positivos para neuropatias periféricas, como Phalen, Tinel e Finkelstein, aumentaram.

Em se tratando do manejo da doença, a Sociedade Brasileira de Reumatologia e o Ministério da Saúde recomendam o uso de analgésicos comuns e opioides fracos na fase aguda da doença.^{10, 19} Observamos, em nosso estudo, o uso de ambos os medicamentos, nessa fase.

Na fase subaguda, as mesmas fontes recomendam também o uso de AINES e/ou medicamentos adjuvantes para a dor, como antidepressivos e anticonvulsivantes, e ainda corticoides como Prednisona em doses de até 20mg/dia.^{10, 19} O Ministério da Saúde recomenda o uso de Prednisona em situações em que haja dor articular subaguda e crônica não responsiva a AINES e analgésicos, em pacientes com dor poliarticular, moderada a intensa, debilitante.¹⁹ Em nosso estudo, observamos associação significativa entre articulações dolorosas e EVA do médico com o uso desse medicamento, o que nos permite concluir que os pacientes para os quais esse corticoide foi indicado apresentavam maior proporção de dor articular e piores condições clínicas.

Ao compararmos os pacientes que utilizaram corticoide com a dos que não usaram, percebemos evolução com melhora significativa em um número maior de parâmetros clínicos, da fase aguda/subaguda para a fase crônica nos pacientes do primeiro grupo.

Apesar de as evidências referentes à Hidroxicloroquina não serem suficientes para uma recomendação de uso formal nessa fase, a SBR recomenda o uso do medicamento nessa fase a critério clínico.¹⁰ No nosso estudo, quando comparamos a evolução da fase aguda/subaguda para a fase crônica dos pacientes que usaram esse medicamento com os que não utilizaram, percebemos uma melhor evolução nos pacientes do primeiro grupo, evidenciada pela melhora em um maior número de parâmetros clínicos.

Identificamos ainda o uso de analgésicos, prednisona, AINEs, opióides, medicações para dor neuropática e Metotrexate.

Diante de cronicidade da doença, são indicados, pela SBR, somando-se às medicações citadas, os antimaláricos, principalmente a Hidroxicloroquina, Metotrexate e Sulfassalazina.¹⁰ Observamos, em nossa pesquisa, uso de hidroxicloroquina, prednisona, analgésicos, AINEs, metotrexate, e medicações para dor neuropática, nessa fase. Não foi prescrita sulfassalazina.

Apesar dos resultados apresentados, nosso estudo apresentou algumas limitações: Não avaliamos a indicação de terapias não medicamentosas, como fisioterapia, exercício físico, compressas frias, etc. Como alguns pacientes ingressaram no estudo após a fase aguda ou subaguda e outros pacientes abandonaram o estudo após melhora dos sintomas, as análises pareadas podem estar enviesadas, pois só puderam ser comparados os 36 pacientes avaliados nas três fases da doença. O presente estudo não avaliou dor neuropática e alterações laboratoriais, pois já são abordados por outras pesquisas do mesmo grupo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, pelo suporte fornecido para a realização dessa pesquisa e à equipe CHIKIMIP, pelo apoio, companheirismo, e pelos conhecimentos compartilhados durante o período do estudo.

LISTA DE ABREVIACÕES

1. FC – Febre Chikungunya
2. DRP – Doença Reumatológica Prévia
3. EVA – Escala Visual Analógica
4. AINES – antiinflamatórios não esteroidais
5. SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia
6. SM: salário(s) mínimo(s);
7. HAS: hipertensão arterial sistêmica;
8. DM: diabetes mellitus;
9. DLP: dislipidemia
10. MMSS – membros superiores
11. MMII – membros inferiores
12. HCQ – Hidroxicloroquina

REFERENCIAS

1. Mathew AJ, Ganapati A, Kabeerdoss J, Nair A, Gupta N, Chebbi P, et al. Chikungunya Infection: a Global Public Health Menace. 2017;1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29806537>
2. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus : epidemiology , replication , disease mechanisms , and prospective intervention strategies. J Clin Invest [Internet]. 2017;127(3):737–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248203>
3. Abdelnabi R, Neyts J, Delang L. Chikungunya virus infections: time to act, time to treat. Curr Opin Virol [Internet]. 2017;24:25–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625716301286>
4. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus : an update on the and pathogenesis of this emerging pathogen. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017;3099(16):1–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30385-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30385-1)
5. Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika , chikungunya and dengue : the causes and threats of new and re- emerging arboviral diseases. 2017;1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435366>
6. Article R. Treatment of chikungunya chronic arthritis : A systematic review. 2018;64(1):63–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29561944>
7. Alexandre C, Brito A De. Review Article Alert : Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. 2017;50(August):585–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500585
8. 1. Tharmarajah K, Mahalingam S, Zaid A. Chikungunya : vaccines and therapeutics [version 1 ; referees : 2 approved] Referee Status : 2017;6(0):2–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728195/>
9. Diniz C, Marques L, Luzia A, Pinto B, Ranzolin A, Tavares A, et al. Artigo original Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya . Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. 2017;7(S 2):421–37. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

10. Diniz C, Marques L, Luzia A, Pinto B, Ranzolin A, Tavares A, et al. Artigo original , Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya . Parte 2 – Tratamento. 2017;(x x):1–14. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s438.pdf
11. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: Bending over the Americas and the rest of the world. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2016;20(1):91–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707971>
12. Graham BS, Repik PM, Yactayo S. Chikungunya in the Americas: Recommendations and Conclusions. *J Infect Dis* [Internet]. 2016;214(suppl 5):S510–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920183%5Cn>
13. Esposito DLA, Da Fonseca BAL. Zika and chikungunya infections in Brazil: Reviewing the epidemic and treatment options. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016;49(5):535–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000500535
14. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):102. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0348-x>
15. *Epidemiol B. Boletim Epidemiológico* [Internet]. Vol. 49. 2018. p. 1–14. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/25/2018-023.pdf>
16. Goupil BA, Mores CN. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2016;10:129–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28077980>

17. Engla NEW, Journal ND. New engla nd journal. 2014;885–7. Available from: http://www3.med.unipmn.it/papers/2014/NEJM/2014-09-04_nejm/nejmp1408509.pdf
18. Sallam MF, Fizer C, Pilant AN, Whung P. Systematic Review : Land Cover , Meteorological , and Socioeconomic Determinants of Aedes Mosquito Habitat for Risk Mapping. (Dv). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035317>
19. Brasil. Febre de Chikungunya manejo clínico Febre de chikungunya: manejo clínico. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde [Internet]. 2015;28. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/19/febre-de-chikungunya-manejo-clinico.pdf>
20. Badawi A, Gwan S, Vasileva D, Yaghoubi S. International Journal of Infectious Diseases Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya : A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2018;67:107–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.018>
21. Nakkhara P, Chongsuvivatwong V, Thammapalo S. Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. 2013;(September):789–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052594>
22. Huits R, Kort J De, Berg R Van Den, Chong L, Tsoumanis A, Eggermont K, et al. Chikungunya virus infection in Aruba : Diagnosis , clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. 2018;248:1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709007>