



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Trabalho de Conclusão de Curso

**AS RELAÇÕES ENTRE A ARTROPATIA CRÔNICA PÓS-
INFECÇÃO PELA CHIKUNGUNYA E ARTRITE
REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Livia Rios Gomes

Rodrigo Mendes Peixoto

Campina Grande

2018



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Trabalho de Conclusão de Curso

AS RELAÇÕES ENTRE A ARTROPATIA CRÔNICA PÓS- INFECÇÃO PELA CHIKUNGUNYA E ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Livia Rios Gomes

Rodrigo Mendes Peixoto

Professora Orientadora: Dra. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo

Trabalho de Conclusão de Curso,
como componente obrigatório para a
conclusão do curso médico da
Universidade Federal de Campina
Grande.

Campina Grande

2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

G633r

Gomes, Livia Rios

As relações entre a Artropatia Crônica pós-infecção pela Chikungunya e Artrite Reumatoide: revisão sistemática / Livia Rios Gomes, Rodrigo Mendes Peixoto – Campina Grande, 2018.

89f.; il; qd.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, Dra.

1.Artrite Reumatoide. 2.Fator Reumatoide. 3.Anti-CCP. I.Peixoto, Rodrigo Mendes.
II.Título.



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 09 horas do dia 07/08/2018 nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

As relações entre a artropatia crônica pós-infecciosa pela Chikungunya e artrite reumatoide. Revisão sistemática.

de autoria do(s) aluno(s): Livia Rios Gomes
Rodrigo Mendes Peixoto

sendo orientados por: Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo
Márcia Gomes Monteiro, Marcos Ivanovich Fernandes
Jack Peckley (Suplente)

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Livia Rios Gomes
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 9,97. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 07/08/2018

Orientador

Evânio Claudino Queiroz de Figueiredo

Titular 1

Marcos Ivanovich Fernandes

Titular 2

Márcia Gomes Monteiro

Suplente

Jack Peckley

“Nenhuma descoberta foi feita jamais sem um palpite ousado”
(Isaac Newton)

AGRADECIMENTOS

- À nossa professora orientadora, **Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo**, por ter nos aceitado como orientandos e por ter nos auxiliado de forma tão dedicada, amável e prestativa, durante toda a elaboração do trabalho.
- Aos professores **Marcus Ivanovich Fernandes**, **Maíra Gomes Monteiro** e **Jack Charley da Silva Acioly** por aceitarem com tanta solicitude e afabilidade o convite para serem membros da Banca Revisora deste Trabalho de Conclusão de Curso.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS | 1 |
| ÍNDICE DE SIGLAS | 1 |
| I. RESUMO | 8 |
| II. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| III. OBJETIVOS..... | 12 |
| IV. JUSTIFICATIVA..... | 13 |
| V. REVISÃO DA LITERATURA..... | 14 |
| V.1. CHIKUNGUNYA | 14 |
| V.2. ARTRITE REUMATOIDE..... | 22 |
| VI. METODOLOGIA | 29 |
| VII. RESULTADOS..... | 33 |
| VII.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS | 34 |
| VII.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS | 35 |
| VII.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS..... | 36 |
| VII.3.1. Idade | 36 |
| VII.3.2. Sexo | 36 |
| VII.4. COMORBIDADES..... | 36 |
| VII.5. TABAGISMO..... | 37 |
| VII.6. QUADRO CLÍNICO INICIAL..... | 37 |
| VII.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICO ESPECÍFICOS | 37 |
| VII.8. EXAMES COMPLEMENTARES..... | 38 |
| VII.8.1. Proteína C reativa (PCR)..... | 38 |
| VII.8.2. Velocidade de hemossedimentação (VHS) | 39 |
| VII.8.3. Alterações hematológicas | 39 |
| VII.9. MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE | 39 |
| VII.9.1. Fator reumatoide..... | 39 |
| VII.9.2. Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico..... | 40 |
| VII.10. ALTERAÇÕES EM EXAMES DE IMAGEM..... | 40 |
| VII.11. EVOLUÇÃO NA FASE CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA | 41 |
| VII.11.1. Evolução para a artropatia crônica | 41 |
| VII.11.2. Poliartrite simétrica | 41 |
| VII.11.3. Principais articulações acometidas..... | 41 |
| VII.11.4. Rigidez matinal..... | 41 |

| | |
|---|----|
| VII.11.5. Limitação das atividades diárias | 41 |
| VII.12. TRATAMENTO..... | 42 |
| VIII. DISCUSSÃO | 44 |
| VIII.1. SEXO | 44 |
| VIII.2. IDADE..... | 45 |
| VIII.3. COMORBIDADES..... | 45 |
| VIII.4. TABAGISMO..... | 46 |
| VIII.5. QUADRO CLÍNICO INICIAL | 47 |
| VIII. 6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS..... | 48 |
| VIII. 7. EXAMES LABORATORIAIS COMPLEMENTARES | 50 |
| VIII. 8. MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE | 52 |
| VIII. 9. EXAMES DE IMAGEM..... | 54 |
| VIII. 10. FASE CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA..... | 55 |
| VIII. 10.1. Evolução para artropatia crônica | 55 |
| VIII.10.2. Padrão de acometimento articular | 56 |
| VIII.10.3. Principais articulações acometidas..... | 57 |
| VIII.10.4. Rigidez articular | 58 |
| VIII.10.5. Limitação das atividades diárias | 58 |
| VIII.11. DESENVOLVIMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE APÓS CHIKUNGUNYA | 59 |
| VIII. 12. TRATAMENTO..... | 60 |
| IX. CONCLUSÕES | 62 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 63 |

ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURA

FIGURA I. Chikungunya: a rota da doença no mundo.

FIGURA II. Número de casos prováveis e incidência de febre de chikungunya (/100 mil hab.), até a Semana Epidemiológica 23, por região e Unidade da Federação, Brasil, 2017 e 2018.

FIGURA III. Evolução das manifestações clínicas e biomarcadores da infecção pelo vírus chikungunya.

FIGURA IV. Critérios antigos de classificação da Artrite Reumatoide.

FIGURA V. Novos critérios de classificação da Artrite Reumatoide.

FIGURA VI. Seleção dos artigos.

QUADROS

QUADRO I. Descritores selecionados.

QUADRO II. Avaliação da qualidade dos artigos baseado nos critérios de Figueiredo & Tavares-Neto (2001).

QUADRO III. Modalidades de tratamento.

TABELAS

TABELA I. Frequência de ocorrência pelo ano de publicação dos artigos.

TABELA II. Frequência de origem pelo país de publicações do artigo.

TABELA III. Características principais dos 12 estudos selecionados.

ÍNDICE DE SIGLAS

CHIK. Chikungunya.

CHIKF. Febre da chikungunya.

CHIKV. Vírus da chikungunya.

AR. Artrite reumatoide.

RT-PCR. Reação em cadeia da polimerase.

ACR. American College of Rheumatology.

EULAR. European League Against Rheumatism.

FR. Fator reumatoide.

Anti-CCP. Anticorpos antipeptídeos citrulinados.

SE. Semana Epidemiológica.

AINES. Anti-inflamatórios não-esteroidais.

ICAD. Índices Compostos da Atividade de Doença.

SDAI. Simplified Disease Activity Index.

DAS28. Disease Activity Score 28.

CDAI. Clinical Disease Activity Index.

LILACS. Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

MEDLINE. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

SciELO. The Scientific Electronic Library Online.

I. RESUMO

As relações entre a artropatia crônica pós-infecção pela chikungunya e a Artrite reumatoide: revisão sistemática. Introdução: As arboviroses são infecções virais causadas por arbovírus, transmitidas aos humanos através da picada de artrópodes e são causadoras de doenças que têm sido motivo de grande preocupação para a saúde pública em todo o mundo. Entre tais arboviroses encontra-se a chikungunya. Esta é uma doença viral sistêmica aguda, causada pelo vírus da chikungunya, e transmitida pelos vetores do gênero *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Caracteriza-se por febre alta, *rash*, mialgia e dor severa nas articulações, afetando principalmente as extremidades. Em certos pacientes, dor articular ou edema podem persistir por meses ou mesmo anos após a infecção inicial, caracterizando a fase crônica da doença. As manifestações clínicas na infecção aguda e crônica podem lembrar algumas das doenças autoimunes como Artrite reumatoide, artrites soronegativas e Lúpus Eritematoso Sistêmico. A Artrite reumatoide é uma doença autoimune crônica associada à inflamação da membrana sinovial e que leva a processos erosivos articulares. **Objetivo:** Identificar na literatura, através de uma revisão sistemática, as possíveis relações descritas entre a artropatia crônica causada pela chikungunya e a Artrite reumatoide. **Metodologia:** Análise secundária de dados obtidos a partir da busca sistematizada de artigos nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO entre o período de 2015 a 2018. **Resultados:** A artropatia crônica foi desenvolvida em 75,8% dos pacientes acometidos pela chikungunya. A poliartrite simétrica foi encontrada em 75% dos casos. As principais articulações acometidas foram as das mãos, pés, tornozelos, joelhos, punhos, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas. A rigidez matinal foi observada em 71% dos pacientes e em 66% houve significativo absenteísmo das funções laborais. **Conclusão:** A Artrite reumatoide e a chikungunya possuem uma clínica bastante semelhante, compartilhando diversos aspectos fisiopatológicos, além de possíveis achados laboratoriais e de imagem, sendo importante realizar o diagnóstico diferencial entre as duas patologias, que muitas vezes pode ser considerado um desafio.

Palavras chave: 1. Artrite reumatoide; 2. Fator reumatoide; 3. Anti-CCP

I.ABSTRACT

The relationships between chronic arthropathy post-infection by chikungunya and Rheumatoid arthritis: systematic review. Introduction:

Arboviruses are viral infections caused by arboviruses, transmitted to humans through the bite of arthropods, and are the cause of diseases that have been a cause of great concern for public health around the world. Among such arboviruses is chikungunya. This is an acute systemic viral disease, caused by the chikungunya virus, and transmitted by the vectors of the genus *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. It is characterized by high fever, rash, myalgia and severe pain in the joints, affecting mainly the extremities. In certain patients, joint pain or edema may persist for months or even years after the initial infection, characterizing the chronic phase of the disease. Clinical manifestations in acute and chronic infection may resemble some autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, seronegative arthritis, and systemic lupus erythematosus. Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease associated with inflammation of the synovial membrane and leading to erosive joint processes.

Objective: To identify in the literature, through a systematic review, the possible relationships described between chronic arthropathy caused by chikungunya and rheumatoid arthritis. **Methodology:** Secondary analysis of data obtained from the systematized search of articles in the LILACS, MEDLINE, PubMed and SciELO databases between the period from 2015 to 2018. **Results:** Chronic arthropathy was developed in 75.8% of the patients affected by chikungunya. Symmetrical polyarthritis was found in 75% of cases. The main joints were those of the hands, feet, ankles, knees, wrists, proximal interphalangeal and metacarpophalangeal joints. Morning stiffness was observed in 71% of the patients and in 66% there was significant absenteeism of the work functions. **Conclusion:** Rheumatoid arthritis and chikungunya have a very similar clinic, sharing several pathophysiological aspects, besides possible laboratory and imaging findings. It is important to carry out the differential diagnosis between the two pathologies, which can often be considered a challenge.

Keywords: Rheumatoid arthritis; 2. Rheumatoid factor; 3. Anti-CCP

II. INTRODUÇÃO

As arboviroses têm sido motivo de grande preocupação para a saúde pública em todo o mundo. Esse conjunto é composto por doenças que têm, como agente etiológico, diversos tipos de vírus que compartilham a característica de serem transmitidos por artrópodes. Entre tais arboviroses encontra-se a chikungunya (CHIK).

A CHIK é uma doença viral sistêmica aguda, causada pelo vírus da chikungunya (CHIKV), pertencente à família *Togaviridae*, e transmitido pela fêmea de mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*, particularmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Hua et. al 2017). Os sintomas da fase inicial podem ter duração de algumas semanas, mas as manifestações articulares e o quadro álgico podem persistir por meses ou anos (Weaver et. al, 2015).

O CHIKV é endêmico da África subsaariana, ilhas do Oceano Índico, sudeste da Ásia e Índia. Uma das maiores epidemias da CHIK ocorreu nas ilhas da Reunião em 2005 e 2006, onde em torno de 40% da população local foi infectada pelo vírus (Gérardin et. al, 2008). A intensa difusão da CHIK também foi facilitada pela crescente urbanização, que resultou em um maior contato entre os humanos e os mosquitos, além das crescentes viagens internacionais que fizeram com que turistas, visitantes de áreas com alta endemicidade, retornassem para seus países de origem infectados pelo vírus, somando-se ao transporte de vetores promovidos pelos intercâmbios globais (Chopra et. al, 2012).

A doença é marcada por três fases clínicas, a aguda, que dura cerca de uma a três semanas; a pós-aguda, que perdura entre a 4^o semana e a 12^o semana; e a fase crônica, com mais de doze semanas (Mejía et. al, 2018). Caracteriza-se por febre alta, *rash*, mialgia e dor severa nas articulações, afetando principalmente as extremidades e que, na maioria das vezes, se resolve ainda na própria fase aguda. No entanto, em certos pacientes, dor articular ou edema podem persistir por meses ou mesmo anos após a infecção inicial, que é a marca da fase crônica da CHIK (Dupuis-Maguiraga et. al, 2012). Seguindo à fase

aguda, 40-80% dos pacientes desenvolvem manifestações reumáticas associadas a inflamação e destruição articular (Chopra et. al, 2012).

As manifestações clínicas na infecção aguda e crônica pelo CHIKV, podem lembrar algumas das doenças autoimunes do tecido conectivo, como Artrite reumatoide (AR), artrites soronegativas e Lúpus Eritematoso Sistêmico (Win et. al, 2010; Essackjee et. al, 2013). De fato, em alguns estudos, pacientes com sintomas articulares persistentes preencheram os critérios do American College of Rheumatology (ACR) para classificação da AR (Arnett et. al, 1988; Win et. al, 2010). Em certos estudos, Fator Reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeos citrulinados (anti-CCP) foram documentados em diversos pacientes, assim como achados radiográficos comuns à AR, como diminuição dos espaços articulares, edema articular e erosões ósseas (Chopra et. al, 2008; Bouquillard et. al, 2009; Malvy et. al, 2009; Manimunda et. al, 2010; Mathew et. al, 2011).

A AR é uma doença autoimune crônica associada à inflamação da membrana sinovial e que leva a processos erosivos articulares (Di Sabatino et. al, 2011). Fatores genéticos e ambientais interagem e contribuem para o desenvolvimento das doenças relacionadas à autoimunidade, incluindo a AR.

Devido às diversas evidências que sugerem aspectos similares entre a chikungunya e a Artrite reumatoide, pesquisas que envolvam essa abordagem tornam-se necessárias, sendo, portanto, o propósito deste presente estudo.

III. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Identificar as possíveis relações descritas entre a artropatia crônica causada pela chikungunya e a Artrite reumatoide, através de uma revisão sistemática da literatura.

SECUNDÁRIOS

1. Reconhecer aspectos etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, biológicos, radiológicos e laboratoriais da artropatia crônica relacionada a CHIK.
2. Descrever as características da evolução crônica referente à artropatia promovida pela CHIK, através da análise secundária dos dados da literatura.
3. Descrever os aspectos a serem utilizados no diagnóstico diferencial entre a AR e a CHIK.
4. Proporcionar destaque para o assunto abordado neste estudo, visando o estímulo a realização de outras pesquisas com a temática em questão.

IV. JUSTIFICATIVA

As arboviroses tem aumentado sua prevalência em diversos locais do globo, principalmente nas regiões tropicais, incluindo o Brasil. Diversos aspectos relacionados a essas doenças, como os processos fisiopatológicos envolvidos, ainda não encontraram respostas científicas concretas, proporcionando um intenso aumento nas pesquisas que se relacionam ao assunto.

Os quadros crônicos associados à infecção pelo CHIKV, com acometimento articular significativo em alguns pacientes, constituem um dos aspectos que despertam interesse na comunidade científica. Graças à frequente semelhança com a clínica apresentada por outras patologias com envolvimento articular periférico crônico, como a AR, uma busca por possíveis fatores similares entre ambas as enfermidades ou mesmo a avaliação de características próprias de cada nosologia, utilizadas para formação de um diagnóstico diferencial, se faz relevante.

Desse modo, esse estudo se propõe a dissertar sobre as possíveis relações entre a artropatia crônica pós-chikungunya e a Artrite reumatoide, em vista da importância da abordagem desse tema e correlatos no cenário médico atual.

V. REVISÃO DA LITERATURA

V.1. CHIKUNGUNYA

A CHIK é uma doença viral sistêmica caracterizada, na sua fase aguda, por febre, mialgia, artrite e *rash* cutâneo. Os sintomas agudos podem durar algumas semanas, mas os sintomas articulares podem persistir por meses e até mesmo anos (Weaver et. al, 2015).

O nome “chikungunya” é derivado de uma palavra em Makonde (dialeto falado por um grupo étnico do sudeste da Tanzânia e do norte de Moçambique) que significa aproximadamente “aqueles que se dobram”, fazendo menção à aparência encurvada de pacientes que sofrem de artralgia intensa (Mejía et. al, 2018).

Casos humanos com febre, exantema e artrite, aparentando ser CHIK, foram relatados ainda no início de 1770. Porém, o vírus não foi isolado do soro humano ou a partir de mosquitos até a epidemia na Tanzânia de 1952-53 (Ministério da Saúde, 2014).

O CHIKV é um vírus RNA de cadeia simples pertencente à família *Togoviridae*, gênero alphavirus, que é transmitido por mosquitos em um ciclo epizoótico entre humanos, pequenos e grandes mamíferos (Weaver et. al, 2015), como macacos, gado e roedores, além de poder infectar também pássaros (Bautista-Reys et. al, 2017).

Anteriormente, os surtos de infecção pelo CHIKV foram identificados na África, Ásia, Europa e nas regiões da Índia e do Pacífico. Atualmente, o CHIKV está distribuído geograficamente em mais de 60 países, em cinco continentes, com pelo menos 6 milhões de casos confirmados (Sharma et. al, 2018). Na epidemia pelo CHIKV ocorrida em 2004-2011, 1,4 a 6,5 milhões de indivíduos em mais de 40 países foram afetados pelo vírus (Suhrbier et. al, 2012). No Brasil, os primeiros relatos autóctones foram confirmados em setembro de 2014, quase que simultaneamente, nas regiões de Oiapoque-AP e em Feira de Santana-BA (Faria et. al, 2016).

Na localidade das Ilhas da Reunião, departamento ultramarino francês no oceano Índico, localizado a leste de Madagáscar, foi estimado que 300.000, de uma população de 785.000, foi infectada, somando um total de 237 mortes (Schuffenecker et. al, 2006; Gérardin et. al, 2008).

A rota da Chikungunya pelo mundo até a chegada ao Brasil esta representada na **FIGURA I**.

FIGURA I. Chikungunya: a rota da doença no mundo.



Fonte: Infográfico “Aedes em foco: arboviroses em expansão no Brasil”/FIOCRUZ, 2015.

No Brasil, em 2017, da Semana Epidemiológica (SE) 1 à SE 52, foram registrados 185.854 casos prováveis de febre de chikungunya (CHIKF), e em 2016, 277.882. Em 2018, até a SE 23 (31/12/2017 a 09/06/2018), foram registrados 47.791 casos prováveis de CHIKF no país, com uma incidência de 23,0 casos/100 mil hab. Em 2018, até a SE 23, a região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis de CHIKF (24.307 casos; 50,9%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões Centro-Oeste (12.815 casos; 26,8%), Nordeste (6.484 casos; 13,6%), Norte (3.955 casos; 8,3%) e Sul (230 casos; 0,5%) - **FIGURA II** (Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2018).

A intensificação das viagens internacionais contribuiu para o aumento dos casos de CHIK nos diversos países, principalmente ocidentais, através de hospedeiros infectados pelo CHIKV que retornaram de locais endêmicos para seus países de origem, além da disseminação dos próprios vetores, também graças ao aumento da globalização (Lanciotti et. al, 2007; Leparç-Goffart et. al, 2014).

FIGURA II. Número de casos prováveis e incidência de febre de chikungunya (/100 mil hab.), até a Semana Epidemiológica 23, por região e Unidade da Federação, Brasil, 2017 e 2018.

| Região/Unidade da Federação | Casos prováveis (n) | | Incidência (/100 mil hab.) | |
|-----------------------------|---------------------|--------|----------------------------|-------|
| | 2017 | 2018 | 2017 | 2018 |
| Norte | 11.461 | 3.955 | 63,9 | 22,1 |
| Rondônia | 151 | 115 | 8,4 | 6,4 |
| Acre | 69 | 75 | 8,3 | 9,0 |
| Amazonas | 209 | 35 | 5,1 | 0,9 |
| Roraima | 1.536 | 51 | 293,9 | 9,8 |
| Pará | 6.759 | 3.264 | 80,8 | 39,0 |
| Amapá | 123 | 103 | 15,4 | 12,9 |
| Tocantins | 2.614 | 312 | 168,6 | 20,1 |
| Nordeste | 119.965 | 6.484 | 209,5 | 11,3 |
| Maranhão | 5.471 | 452 | 78,2 | 6,5 |
| Piauí | 2.941 | 274 | 91,4 | 8,5 |
| Ceará | 101.295 | 1.548 | 1.122,9 | 17,2 |
| Rio Grande do Norte | 1.038 | 1.047 | 29,6 | 29,9 |
| Paraíba | 767 | 467 | 19,1 | 11,6 |
| Pernambuco | 968 | 756 | 10,2 | 8,0 |
| Alagoas | 341 | 63 | 10,1 | 1,9 |
| Sergipe | 332 | 23 | 14,5 | 1,0 |
| Bahia | 6.812 | 1.854 | 44,4 | 12,1 |
| Sudeste | 18.732 | 24.307 | 21,5 | 28,0 |
| Minas Gerais | 14.873 | 8.668 | 70,4 | 41,0 |
| Espírito Santo | 614 | 259 | 15,3 | 6,4 |
| Rio de Janeiro | 2.781 | 14.922 | 16,6 | 89,3 |
| São Paulo | 464 | 458 | 1,0 | 1,0 |
| Sul | 190 | 230 | 0,6 | 0,8 |
| Paraná | 107 | 128 | 0,9 | 1,1 |
| Santa Catarina | 38 | 51 | 0,5 | 0,7 |
| Rio Grande do Sul | 45 | 51 | 0,4 | 0,5 |
| Centro-Oeste | 2.935 | 12.815 | 18,5 | 80,7 |
| Mato Grosso do Sul | 40 | 213 | 1,5 | 7,9 |
| Mato Grosso | 2.659 | 12.362 | 79,5 | 369,6 |
| Goiás | 152 | 201 | 2,2 | 3,0 |
| Distrito Federal | 84 | 39 | 2,8 | 1,3 |
| Brasil | 153.283 | 47.791 | 73,8 | 23,0 |

Fonte: Sinan Online (banco de 2017 atualizado em 15/01/2018; de 2018, em 11/06/2018).

Através da técnica de sequenciamento gênico de proteínas virais, identificaram-se três linhagens separadas do CHIKV: a linhagem asiática, a linhagem do oeste africano e a linhagem de cepas do leste, centro e sul da África (Pialoux et. al, 2007).

O CHIKV é transmitido por fêmeas do mosquito do gênero *Aedes*, sendo os picos de máxima atividade desses vetores durante o dia, principalmente, no início da manhã e ao entardecer (Mejía et. al, 2018). Dada a distribuição de tais vetores pelas Américas, toda a região é suscetível à propagação do vírus (Ministério da Saúde, 2014).

Embora hajam diversas espécies desses mosquitos que transmitam a doença na África, os principais vetores nas diversas regiões do globo, incluindo o Brasil, são o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, cujas fêmeas têm a capacidade de infectar seres humanos através da picada (Carvalho et. al, 2014). Uma vez que o mosquito se alimenta de um hospedeiro infectado, o vírus se dirige para o trato intestinal do inseto, multiplica-se e se dissemina para as glândulas salivares. Assim, o mosquito pode transmitir o vírus em cada picada enquanto estiver vivo (Bautista-Reyes et. al, 2017).

Durante o surto nas Ilha da Reunião, uma mutação foi identificada no gene do envelope viral, permitindo que o vírus se adaptasse satisfatoriamente ao *A. albopictus*, aumentando sua infecciosidade, replicação e transmissão. Como esta espécie do *Aedes* sobrevive muito bem em ambientes urbanos e subtropicais, houve significativo aumento na transmissão humano-mosquito-humano ao longo de todo o mundo (Tsetsarkin et. al, 2007; Simon et. al, 2011).

Outro modo de transmissão seria a forma vertical em gestantes virêmicas, ocorrendo quase que exclusivamente durante o período intraparto, provocando, muitas vezes, infecção neonatal grave. Pode ocorrer transmissão por via transfusional, mas esta é rara (Ministério da Saúde, 2015).

Os mosquitos, após se alimentar de um hospedeiro virêmico, tornam-se capazes de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível, após um período de incubação médio de dez dias. Em humanos picados por um mosquito infectado, o

período de incubação médio é de 3-7 dias (intervalo 1-12 dias), até o aparecimento dos sintomas (Ministério da Saúde, 2014).

O período de viremia no ser humano pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes da apresentação dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias (Ministério da Saúde, 2015).

A saliva inoculada junto com o vírus na pele humana do hospedeiro, através da picada do mosquito, contém uma série de moléculas com propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, o que promove a migração celular precoce e o aumento de citocinas locais, correspondendo à resposta imune inata. Ocorre, então, uma fase de intensa replicação viral nos fibroblastos e macrófagos cutâneos, com posterior disseminação para o sistema linfático, onde a reprodução é aumentada. Inoculação direta do vírus na circulação também pode ocorrer através de picadas de mosquito. Na circulação, ocorre uma posterior disseminação e infecção sistêmica, comprometendo diversos órgãos-alvo, como articulações e músculos. Seguindo à resposta imune inata, ocorre a resposta imune adaptativa, por meio dos componentes celular e humoral, com a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento (Lum et. al, 2015; Rougeron et. al, 2015; Agarwal et. al, 2016). Indivíduos que foram expostos ao CHIKV desenvolvem imunidade prolongada que os protege de reinfecção (Mejía et. al, 2018).

Nas articulações, a replicação do CHIKV dentro das células, observado em biópsias de tecido sinovial, tem sido demonstrada (Bautista-Reys et. al, 2017). As células infectadas atraem monocitos/macrófagos e induzem a osteoclastogênese. Os osteoclastos são conhecidos por causar erosão óssea e podem estar envolvidos na destruição articular na patologia induzida por alfavírus (Noret et. al, 2012). Além disso, o CHIKV também pode permanecer nos tecidos sinoviais apesar de uma resposta imune adaptativa intensa, fazendo com que as articulações funcionem como santuários corporais (Gasque et. al, 2016).

Foi demonstrado também um aumento da produção de prostaglandinas por fibroblastos presentes na sinóvia e que foram infectados pelo CHIKV, podendo contribuir para a ativação de nociceptores locais, com consequente sensibilização

e promoção dos sintomas álgicos articulares, semelhante ao descrito para osteoartrite (Fitzpatrick et. al, 1980; Gasque et. al, 2016).

A doença pode evoluir em três fases: aguda, com duração de sete a 14 dias; subaguda, com duração de até três meses; e crônica, com persistência dos sintomas por mais de três meses (Ministério da Saúde, 2015).

A infecção aguda se apresenta como sintomática em 80 a 97% dos casos (Queyriaux et. al, 2008; Chopra et. al, 2012). Os sintomas mais comuns dessa fase são febre de início súbito, associado à artralgia ou artrite (praticamente em 100% dos casos), comumente de padrão simétrico e poliarticular. As principais regiões articulares que são envolvidas na doença são sobretudo mãos, punhos, tornozelos e pés, com caráter incapacitante em diversos pacientes.

Outras manifestações menos frequentes podem incluir fotofobia, mialgia (60–93%), cefaleia (40–81%), náuseas/vômitos, diarreia, astenia, dor retro-orbital, conjuntivite, dor axial, exantema macular/maculopapular (34-50%), com ou sem prurido cutâneo, edema de face e extremidades e linfadenopatia cervical ou generalizada (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).

Os sintomas da fase subaguda são semelhantes aos da fase aguda, porém de apresentação menos graves. Há exacerbações da dor (nas articulações afetadas inicialmente ou em outras que não haviam sido previamente envolvidas), edema periarticular e sinovite (Mejía et. al, 2018)

A fase crônica pode ocorrer na forma de queixas persistentes (20-40%) ou recidivantes (60-80%) e inclui a presença de oligo ou poliartralgia de intensidade variável, geralmente simétrica, predominando em punhos, mãos, tornozelos e joelhos, em associação com rigidez matinal e edema articular (Essackjee et. al, 2013; Schilte et. al, 2013). Outras manifestações descritas durante a fase crônica são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão (Ministério da Saúde, 2015).

Sexo feminino, idade acima de 45 anos, gravidade inicial da dor articular, distúrbio reumático subjacente ou articulações previamente lesadas, além de níveis elevados de IgG, são fatores associados a manifestações reumáticas persistentes após infecção pelo CHIKV (Win et. al, 2010; Gérardin et. al, 2013; Rahim et. al, 2016; Bouquillard et. al, 2018).

Alguns indivíduos desenvolvem artropatia/artrite semelhante à Artrite reumatoide (Ministério da Saúde, 2014). Estima-se que 5% dos pacientes que atingem a fase crônica desenvolvem alguma forma de reumatismo inflamatório crônico semelhante à AR (1/3 com anti-CCP positivo), espondiloartrite (ocasionalmente HLA B27 +) ou poliartrite indiferenciada (poliartrite crônica que não atende aos critérios para AR ou espondilite) (Mejía et. al, 2018).

Três tipos principais de testes de laboratório são utilizados para diagnosticar o CHIKV: isolamento do vírus, reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e sorologia. No entanto, o diagnóstico da CHIKF é tipicamente clínico, uma vez que uma história de febre associada à artralgia ou artrite intensa de instalação aguda é altamente sugestiva da doença, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, principalmente em áreas onde a doença é endêmica e onde epidemias ocorram. Atualmente, no Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é usar os critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito de CHIKF (Ministério da Saúde, 2015).

Quanto aos métodos sorológicos, IgM anti-CHIKV aparece dentro dos primeiros 2 a 5 dias e pode persistir por várias semanas a 3 meses. Já o IgG anti-CHIKV pode aparecer durante as primeiras semanas de evolução e persistir por anos (Sam et. al, 2006; Hua, et. al, 2017). A **FIGURA III** exemplifica os estágios evolutivos da CHIK, associados ao período de detecção de seus biomarcadores.

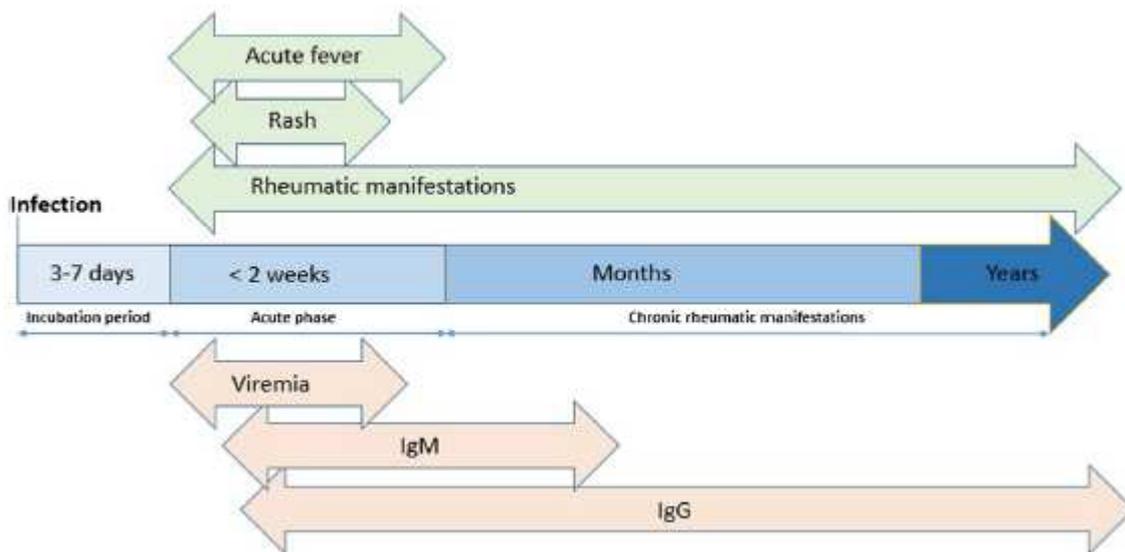
Os achados radiográficos passíveis de ser encontrados na evolução pós-infecção pelo CHIKV são: aumento de partes moles, calcificações, erosões, esclerose subcondral, osteófitos, osteopenia periarticular, reação periosteal e redução do espaço articular (Marques et. al, 2017). Os achados mencionados, que são observados na artropatia secundária à infecção pelo CHIKV, foram

verificados em imagens obtidas na maior parte dos casos entre três meses e dois anos de doença (Ganu et. al, 2011).

A ultrassonografia (USG) é outro exame de imagem que pode ser utilizado, sendo útil na avaliação da presença de sinovite, do grau de atividade inflamatória, na verificação de erosões ósseas e de lesões ligamentares e tendíneas decorrentes da CHIK, além de auxiliar em casos de dúvidas diagnósticas e na constatação de lesões prévias (Economopoulou et. al, 2009; Madariaga et. al, 2016; Mogami et. al, 2017).

Os poucos estudos que analisaram a indicação de ressonância magnética (RM) na CHIK são descritivos e não definem se existe superioridade desse método em relação à USG (Marques et. al, 2017). Os possíveis achados na RM em pacientes com febre chikungunya são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com artropatias inflamatórias, particularmente a AR (Malvy et. al, 2009; Manimunda et. al, 2010; Chaaithanya et. al, 2014; Brunier-Agot et. al, 2015; Simon et. al, 2015; Blettery et. al, 2016).

FIGURA III. Evolução das manifestações clínicas e biomarcadores da infecção pelo vírus chikungunya.



Fonte: *Current rheumatology reports*. Chikungunya virus-associated disease (2017).

Não há tratamento antiviral específico para o CHIKV. Tratamento sintomático é recomendado após a exclusão de condições mais graves tais como malária, dengue e infecções bacterianas (Ministério da Saúde, 2014).

Na fase aguda, pode-se usar antitérmicos simples, como acetaminofeno ou paracetamol, para alívio da febre, e ibuprofeno ou antiinflamatórios não esteroidais (AINES) para as dores articulares. Nos pacientes com dor refratária, o uso de narcóticos ou corticosteróides por curto prazo pode ser avaliado. Além das medidas farmacológicas, os pacientes devem ser orientados a ingerir líquidos em abundância. Uso de aspirina não é recomendado devido ao risco de hemorragia em certos pacientes e de desenvolvimento de Síndrome de Reye em menores de um ano (Ministério da Saúde, 2015).

Na fase subaguda e crônica foi tentado o uso de fosfato de cloroquina, no entanto, um estudo recente duplo-cego, controlado por placebo e randomizado concluiu que este agente não apresenta benefício no tratamento de sintomas articulares. Artrite periférica debilitante, quando refratária a outros agentes pode ocasionalmente responder a corticosteroides de curto prazo. Injeções locais (intra-articulares) de corticosteróides ou AINES tópicos podem ser usados. Terapias alternativas, tais como metotrexato (MTX), podem ser avaliadas nos casos mais graves e refratários. Somado aos medicamentos, medidas não farmacológicas também devem ser estimuladas, como fisioterapia graduada, que melhoram os sintomas de rigidez articular e dor (Ministério da Saúde, 2015).

V.2. ARTRITE REUMATOIDE

A AR é uma doença inflamatória sistêmica e de evolução crônica e progressiva, que tem, como substrato anatômico mais característico, a membrana sinovial das articulações, podendo culminar com destruição óssea e cartilaginosa (Lee et. al, 2001).

Apesar de a incidência e a prevalência da AR apresentarem variações entre as diferentes regiões geográficas, ela representa uma das doenças reumáticas mais frequentes. Sua prevalência varia de acordo com as características étnicas, sendo estimada em 0,5% a 1% da população mundial adulta (Alarcón, 1995; Alamanos et. al, 2005). Estudo multicêntrico brasileiro, com

análise amostrais das macrorregiões nacionais, encontrou uma prevalência variando de 0,2% a 1% da população adulta (Marques et. al, 1993).

Acomete frequentemente indivíduos na faixa etária dos 30 aos 50 anos, embora possa iniciar-se em qualquer idade (Silman et. al, 2002). Em relação ao sexo, sabe-se que a AR afeta três vezes mais mulheres do que homens (Burmester et. al, 2012).

A existência de agregação familiar indica a influência de um caráter hereditário, no entanto, a herança da AR é poligênica e não segue um padrão mendeliano (Delgado-Vega et. al, 2006), além de ter causalidade multifatorial, resultando da interação de fatores genéticos e ambientais (Alamanos et. al, 2005).

Diversas hipóteses tentam explicar a sequência de eventos observados no desenvolvimento da AR. A mais aceita sugere que modificações pós-traducionais induzidas por agentes ambientais em indivíduos geneticamente susceptíveis fariam com que moléculas próprias se tornassem imunogênicas (Goeldner et. al, 2011).

Entre os fatores ambientais estaria a influência de infecções por microrganismos, o que levaria a ocorrência de mecanismos de mimetismo molecular com antígenos próprios do indivíduo, formando autoanticorpos (Toussiroot et. al, 2008), como o FR e os anti-CCPs. Outro fator externo também com relação bem estabelecida para a maior suscetibilidade ao desenvolvimento da AR é o uso do tabaco (Michou et. al, 2008; Lundström et. al, 2009).

No caso, o tabagismo e os outros mecanismos de agressão brônquica, como os agentes infecciosos, levariam a transformação de resíduos de arginina em citrulina, num processo chamado de citrulinização. Esses novos neoepítotos desencadeiam uma perda da autotolerância, com ativação celular e formação de autoanticorpos, como os anti-CCPs (Carvalho et. al, 2014).

O FR também é produto da ativação de células imunes, decorrente do processo inflamatório. Seriam anticorpos que reagiriam com determinados epítotos presentes em porções dos anticorpos da classe IgG. Teoricamente, o estímulo antigênico poderia levar ao aparecimento de IgG anormal na sinóvia, culminando com a formação do FR (Goeldner et. al, 2011).

Desse modo, através do braço humoral e celular, formaria-se um complexo de ativação imune com participação de células T e B autorreativas, além de outras células do sistema imunitário, que levariam à sinovite, à infiltração celular e a um processo desorganizado de destruição e remodelação óssea (Feldmann et. al, 1996).

As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares. Sendo uma doença sistêmica, sintomas gerais como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares (Woolf, 2003).

O quadro articular pode se apresentar de forma bastante heterogênea, variando desde manifestações mais brandas, de menor duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva, associada a vasculite e outras manifestações extra-articulares (Tehirian et. al, 2008). A característica básica da manifestação articular da AR é a inflamação da sinóvia (sinovite), podendo acometer qualquer uma das articulações diartrodiais do corpo (Mota et. al, 2011). As articulações mais frequentemente afetadas são as sinoviais periféricas, como metacarpo e metatarsal-falangianas, tornozelos e punhos. No entanto, também pode haver comprometimento de joelhos, ombros, cotovelos e quadris (Goeldner et. al, 2011).

Embora os sintomas articulares sejam os mais marcantes, sendo uma doença sistêmica, a AR pode estar associada ao acometimento de outros órgãos e sistemas. As manifestações extra-articulares mais frequentes incluem quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos (Mota et. al, 2011). São observadas em cerca de 50% dos pacientes, sendo a síndrome de Sjögren a mais comum, além dos nódulos reumatoides, que resultam da vasculite de pequenos vasos (Goeldner et. al, 2011).

No laboratório, pode ser encontrada uma anemia moderada, normocítica e hipocrômica ou normocrômica, observada na forma ativa da doença, devido ao mecanismo habitual de doenças crônicas. O ferro sérico pode estar baixo, mas a ferritina, uma proteína de fase aguda pode estar elevada. Ainda pode-se encontrar leucocitose, eosinofilia e trombocitose (Burmester et. al, 2012).

As provas de atividade inflamatória, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), são os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar a atividade da AR (Devlin et. al, 1997). Mais de dois terços dos pacientes avaliados em um estudo brasileiro apresentaram elevação da VHS ou PCR testadas na visita inicial (Mota et. al, 2010). Vale ressaltar que esses dois marcadores variam de acordo com o sexo e idade, além de a VHS poder sofrer alterações de acordo com outros fatores, como gravidez, níveis de hemoglobina e hipoalbuminemia (Mota et. al, 2011).

Os autoanticorpos atuam como potenciais marcadores de diagnóstico na AR, entre eles o FR e anti-CCP (Visser et. al, 2005). O anti-CCP é um exame com sensibilidade de 70%-75% e especificidade de cerca de 95% (Raza et. al, 2005). O FR, apesar de ser encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes e se correlacionar estatisticamente com pior prognóstico (Visser et. al, 2005), tem uma sensibilidade não tão expressiva, além de uma baixa especificidade, podendo ser encontrado em outras patologias e até em indivíduos saudáveis (Vittecoq et. al, 2003).

A análise do líquido sinovial pode apresentar aspecto turvo à macroscopia, redução de viscosidade e presença de leucocitose, às custas de neutrófilos e monócitos (Carvalho et. al, 2008).

Com relação aos exames de imagem, a radiografia convencional, método de imagem mais utilizado na avaliação de dano estrutural articular na AR, é útil para diagnóstico e importante no monitoramento da progressão da doença (American College of Rheumatology, 2002). Entre os achados radiográficos iniciais estão o aumento de partes moles e osteopenia justa-articular. Com a evolução da doença aparecem outras lesões mais características, como redução do espaço articular e erosões ósseas (Mota et. al, 2011).

Outros exames que podem ser utilizados são a ultrassonografia musculoesquelética e a ressonância magnética, que tem uma maior sensibilidade na detecção de dano estrutural em relação à radiografia convencional (Jain et. al, 2010).

O diagnóstico da AR é feito por meio da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos. Em 1987, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) elaborou critérios para a AR (**FIGURA IV**), em que um paciente era considerado como portador da doença se apresentasse 4 dos 7 critérios, com duração de no mínimo 6 semanas para os critérios de 1 a 4 (Arnett et. al, 1988). Em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) publicaram os novos critérios diagnósticos para AR (**FIGURA V**), com o objetivo de um diagnóstico mais precoce da doença. Uma pontuação ≥ 6 é necessária para a classificação da AR (Aletaha et. al, 2010).

FIGURA IV. Critérios antigos de classificação da Artrite Reumatóide.

**Critérios do Colégio Americano de Reumatologia
1987 para classificação da artrite reumatóide**

| Critério | Definição |
|---|--|
| 1) Rigidez matinal | Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima |
| 2) Artrite de três ou mais áreas articulares | Ao menos três áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas) |
| 3) Artrite das articulações das mãos | Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais |
| 4) Artrite simétrica | Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo |
| 5) Nódulos reumatóides | Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares |
| 6) Fator reumatóide sérico positivo | Presença de quantidades anormais de fator reumatóide |
| 7) Alterações radiográficas | Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões |

Para a classificação como artrite reumatóide, o paciente deve satisfazer a pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios 1 até o 4 devem estar presentes por, no mínimo, 6 semanas. Modificado a partir de Arnett *et al.*⁷³

Fonte: Colégio Americano de Reumatologia. 1987.

Atualmente, o tratamento da AR é baseado num conjunto de medidas que incluem a educação do paciente, terapias psico-ocupacionais e medicamentosas (Cappuzzo et. al, 2008; Constantinescu et. al, 2009). O tratamento medicamentoso inclui drogas como AINEs, glicocorticoides em baixa dosagem ou intra-articular, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença

(DMARD) e agentes imunobiológicos, sendo a estratégia de escolha baseada na avaliação entre eficácia e segurança, de forma individualizada (Lee et. al, 2001).

FIGURA V. Novos critérios de classificação da Artrite Reumatoide.

| Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR | |
|--|---|
| População-alvo (quem deve ser testado?) | |
| Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).* | |
| Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença. | |
| *Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado. | |
| Acometimento articular (0-5) | |
| 1 grande articulação | 0 |
| 2-10 grandes articulações | 1 |
| 1-3 pequenas articulações (grandes não contadas) | 2 |
| 4-10 pequenas articulações (grandes não contadas) | 3 |
| > 10 articulações (pelo menos uma pequena) | 5 |
| Sorologia (0-3) | |
| FR negativo E ACPA negativo | 0 |
| FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos | 2 |
| FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos | 3 |
| Duração dos sintomas (0-1) | |
| < 6 semanas | 0 |
| ≥ 6 semanas | 1 |
| AProvas de atividade inflamatória (0-1) | |
| PCR normal E VHS normal | 0 |
| PCR anormal OU VHS anormal | 1 |
| Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR. | |
| O domínio acometimento articular refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalangeanas distais do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpa). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as <i>metacarpofalangeanas</i> , <i>interfalangeanas proximais</i> , <i>metatarsofalangeanas (segunda a quinta)</i> , <i>primeira interfalangeana</i> e <i>punhos</i> , e como grandes articulações <i>ombros</i> , <i>cotovelos</i> , <i>quadril</i> , <i>joelhos</i> , <i>tornozelos</i> . <i>Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras)</i> podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida. | |
| No domínio sorologia , considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a 3 vezes o limite superior da normalidade. | |
| O domínio duração dos sintomas se refere ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação. | |
| Já as provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado. | |
| Modificado a partir de: Aletaha <i>et al.</i> ⁵⁸ | |

Fonte: Colégio Americano de Reumatologia (ACR)/Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR).

O objetivo é manter o paciente em remissão clínica ou, se isso não for possível, ao menos em estado de baixa atividade de doença (Aletaha et. al,

2005). Para avaliar esse grau de remissão foram criados e validados índices compostos da atividade de doença (ICAD). Os principais índices são o índice de atividade da doença - DAS28 (do inglês, *Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade de doença - SDAI (do inglês, *Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença - CDAI (do inglês, *Clinical Disease Activity Index*) (Mota et. al, 2011).

VI. METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Esse estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática com dados obtidos secundariamente da literatura atualizada, através de métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os diversos estudos referentes a evolução clínica pós-infecção pelo CHIKV e suas possíveis relações com a AR, bem como para coletar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão.

Devido ao tipo de estudo, revisão sistemática da literatura, não houve necessidade de análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em acordo com a Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os artigos publicados no período entre 2015 e 2018; o segundo critério, são as publicações escritas nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola; e aqueles estudos realizados em humanos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os artigos científicos excluídos, foram aqueles publicados antes do ano de 2015; publicações escritas em qualquer outra língua não incluída entre as citadas nos critérios de inclusão, como francês, alemão, mandarim; estudos que não tiveram como tema central a abordagem envolta nos objetivos descritos; e estudos experimentais realizados em animais de laboratório.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA PARA A IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS

As bases de dados eletrônicas consultadas foram LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), PubMed e SciELO (*The Scientific Electronic Library Online*).

Além desses quatro bancos eletrônicos, foi realizada, sistematicamente, a pesquisa (busca ativa) em lista de referências bibliográficas dos artigos selecionados e de revisões.

Os descritores selecionados foram:

QUADRO I. Descritores selecionados.

| CHIKUNGUNYA | | | | |
|---|----|--|----|----------|
| AND | | | | |
| RHEUMATOIDS ARTHRITIS OR ARTRITE REUMATOIDE OR ARTRITIS REUMATOIDE | OR | RHEUMATOID FACTOR OR FATOR REUMATOIDE OR FACTOR REUMATOIDE | OR | ANTI-CPP |

A busca dos artigos nas bases de dados supracitadas foi realizada utilizando os descritores selecionados, aplicados com suas variações em português, inglês e espanhol. A escolha dos mesmos foi orientada a partir de uma pré-seleção relacionada ao título dos artigos e, quando relevantes para o objetivo do estudo, averiguados quanto aos critérios de inclusão. No seguimento, foi feita a leitura dos artigos selecionados para análise do conteúdo, a fim de serem utilizados como fonte para embasamento dos objetivos delineados por este trabalho.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

Para selecionar os artigos de forma qualitativa, foi utilizado modelo de classificação semelhante ao idealizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001), aplicado à análise de série de casos ou relatos de caso.

O critério de Figueiredo & Tavares-Neto (2001) diz respeito à quantidade da informação registrada em cada artigo, após ser submetido ao questionário

previamente elaborado (**APÊNDICE 1**). Desse modo, cada artigo foi incluído em uma das seguintes classes:

Classe A – 100% das variáveis;

Classe B – de 86% a 99% das variáveis;

Classe C – de 71% a 85% das variáveis;

Classe D – de 51% a 70% das variáveis;

Classe E – de 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO

Com a finalidade de determinar a validade dos estudos selecionados e qual a possibilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados, foram avaliados os artigos através dos seguintes critérios:

1. Nome do artigo
2. Tipo de desenho de estudo
3. Fonte
4. Acesso ao trabalho completo
5. Ano da publicação
6. País
7. Número de casos no artigo
8. Língua
9. Idade (em anos)
10. Sexo
11. Procedência
12. Antecedentes Patológicos
13. Quadro clínico inicial sugestivo de chikungunya
14. Métodos diagnósticos específicos
15. PCR (Proteína C Reativa)
16. VHS (Velocidade de Hemossedimentação)
17. Alterações hematológicas
18. Fator Reumatoide

19. Anti- CCP
20. Erosão articular
21. Evolução para artropatia crônica
22. Poliartrite simétrica
23. Principais articulações acometidas
24. Rigidez Matinal
25. Limitação de atividades diárias
26. Realização de tratamento para a artropatia

PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Os aspectos investigados que constam nos objetivos desse estudo foram analisados de forma descritiva, através da análise secundária de dados da literatura.

VII. RESULTADOS

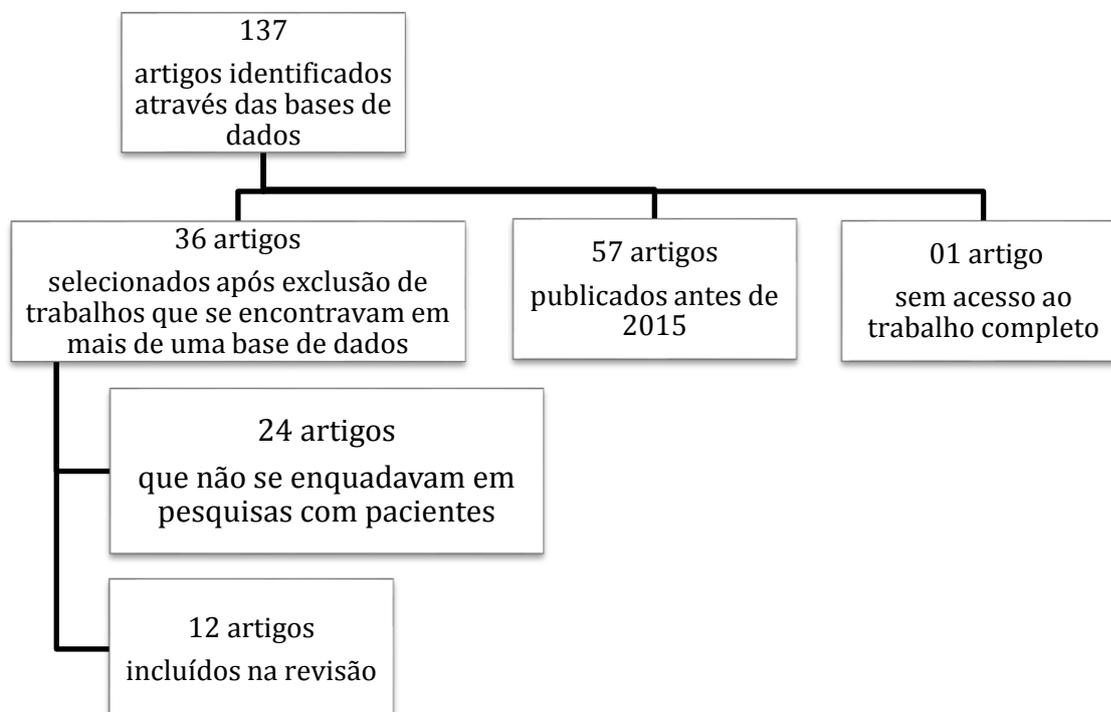
Após busca nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO; e busca ativa em lista de referências bibliográficas, foram encontrados o total de 137 artigos.

Inicialmente, os artigos foram selecionados a partir da triagem por títulos e resumos: 137 artigos estavam elegíveis. Destes, 57 foram excluídos por terem sido publicados antes de 2015, um foi excluído por não ter tido acesso completo e 43 foram excluídos por serem idênticos. Posteriormente, foi realizada a leitura completa de 36 artigos.

Como resultado da leitura completa, 24 artigos foram excluídos pois não se enquadravam em pesquisa com pacientes (**APÊNDICE 3**).

Portanto, foram incluídos 12 artigos (**APÊNDICE 2**) e estes publicados em 10 periódicos (**FIGURA VI**).

FIGURA VI. Seleção de artigos.



VII.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS

Dos 12 artigos incluídos neste estudo, todos falam sobre a associação entre a infecção pelo CHIKV e o desenvolvimento da artropatia crônica pós-infecção. A moda (33,3%) do ano de publicação ocorreu em 2016 (**TABELA I**).

TABELA I. FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA PELO ANO DE PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS.

| ANO | Nº (%) |
|--------------|-----------------|
| 2015 | 3 (25) |
| 2016 | 4 (33,3) |
| 2017 | 2 (16,6) |
| 2018 | 3 (25) |
| TOTAL | 12 (100) |

A origem das publicações teve distribuição mostrada na **TABELA II**, sendo predominante na Índia com frequência de 25%, seguidos pela Colômbia, França e México, que apresentaram frequências iguais (16,6%).

TABELA II. FREQUÊNCIA DE ORIGEM PELO PAÍS DE PUBLICAÇÃO.

| PAÍS DE ORIGEM DA PUBLICAÇÃO | Nº (%) |
|-------------------------------------|-----------------|
| ARUBA | 1 (8,3) |
| CHILE | 1 (8,3) |
| COLÔMBIA | 2 (16,6) |
| EUA | 1 (8,3) |
| FRANÇA | 2 (16,6) |
| ÍNDIA | 3 (25) |
| MÉXICO | 2 (16,6) |
| TOTAL | 12 (100) |

Em relação ao tipo de estudo, dos 12 artigos incluídos, três foram séries de casos, cinco foram estudos de coorte e quatro foram estudos de caso-controle. No total, resultou-se na análise de 1151 pacientes acometidos pela CHIK, dentre os quais 873 pacientes desenvolveram artropatia crônica.

VII.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

Para selecionar os artigos de forma qualitativa, foi utilizado modelo de classificação semelhante ao idealizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001), aplicado à análise de série de casos ou relatos de caso (**QUADRO II**).

QUADRO II. Avaliação da qualidade dos artigos baseado nos critérios de Figueiredo & Tavares-Neto (2001).

| Artigo | Classe |
|---|----------|
| Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. | Classe C |
| Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. | Classe B |
| Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. | Classe C |
| Clinical Spectrum of Chikungunya in Bikaner (North Western India) in 2006 and Follow up of Patients for Five Years. | Classe C |
| Fiebre de Chikungunya. Reporte de tres casos del Hospital Naval Almirante Nef. | Classe C |
| Immunological response of a population from the Caribbean region of Colombia infected with the chikungunya virus. | Classe C |
| Impaired NK cell functionality and increased TNF- α production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis. | Classe C |
| Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. | Classe C |
| Regulatory T cells and IL-10 as modulators of chikungunya | Classe C |

disease outcome: a preliminary study.

| | |
|--|----------|
| Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up. | Classe B |
|--|----------|

| | |
|--|----------|
| Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection. | Classe D |
|--|----------|

| | |
|---|----------|
| Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. | Classe C |
|---|----------|

VII.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

VII.3.1. Idade

Dos 1151 pacientes incluídos, em 190 casos – distribuídos em dois artigos - não houve registro dos extremos de idade. Dessa maneira, dos pacientes com relato, a idade de acometimento pela CHIK variou entre quatro e 87 anos. A média de idade, registrada em 11 artigos, foi de 47,4 anos.

Dos 873 pacientes que desenvolveram artropatia crônica, em oito casos – presentes em um artigo - não houve registro da idade média dos pacientes. Dessa maneira, dos pacientes com relato, a idade média foi de 47,9 anos.

VII.3.2. Sexo

Entre os pacientes que desenvolveram artropatia crônica pós-chikungunya, o sexo predominante foi o feminino, com 76,7% dos casos, sendo que em 314 casos – distribuídos em dois artigos – não houve diferenciação com relação ao sexo.

VII.4. COMORBIDADES

Dentre os artigos que descreveram a presença de comorbidades, alguma forma de doença reumática prévia foi relatada em três deles.

Em um dos estudos, dos 12 pacientes com história prévia de artralgia ou artrite, 11 deles desenvolveram artrite persistente, definida como durando mais do que seis semanas. Outro dado relevante encontrado foi que, dentro de uma coorte de 159 pacientes que desenvolveram doença articular pós-infecção pelo CHIKV, 50 tinham história prévia de distúrbios musculoesqueléticos. Um dos artigos apenas relatou a presença de condições reumáticas entre alguns pacientes.

Outras comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tireoidopatias, dislipidemia e obesidade também foram citadas.

VII.5. TABAGISMO

Entre os 12 estudos selecionados, dois relataram a presença de hábitos tabágicos. Um deles mostrou que o hábito de fumar, tanto atual quanto passado, aumentou a intensidade da dor articular nos estágios agudos e crônicos em homens e mulheres. O mesmo estudo mostrou que, dos 95 pacientes avaliados e que evoluíram para uma forma moderada ou severa da fase crônica da chikungunya, 30,5% tinham história de tabagismo.

Outro artigo contendo 159 casos que evoluíram para a fase crônica da CHIK relatou que 18 pacientes fumavam.

VII.6. QUADRO CLÍNICO INICIAL

As principais manifestações clínicas encontradas no quadro inicial foram febre (95,9%), artralgia (90,2%), *rash* (66%), mialgia (50%) e cefaleia (43,2%).

VII.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICO ESPECÍFICOS

Em todos os casos os pacientes foram submetidos a alguma forma de diagnóstico, entre os quais, métodos sorológico e técnicas moleculares (RT-PCR).

Em quatro artigos (871 casos) as duas formas de diagnóstico foram utilizadas, mas nenhum deles forneceu dados quantitativos do número de pacientes que obtiveram diagnóstico através dos mesmos.

A sorologia anti-chikungunya IgM não foi descrita em três dos artigos e seis fizeram referência sobre a sorologia, mas não especificaram a quantidade de pacientes que tiveram IgM positivo. Entre os três artigos (322 casos) que forneceram os resultados necessários, 80,7% apresentaram IgM positivo.

Com relação à sorologia anti-chikungunya IgG, três artigos não a realizaram e três realizaram, mas não especificaram a quantidade de pacientes que tiveram IgG positivo. Entre os seis artigos (337 casos) que forneceram os resultados necessários, 84,2% apresentaram IgG positivo.

Métodos de isolamento do genoma viral foram utilizados em seis artigos, mas apenas três (419 casos) forneceram dados suficientes para o seu cálculo, sendo isolado em 314 (75%) pacientes.

Em um dos artigos essas técnicas foram utilizadas na tentativa de detectar a presença do genoma viral em amostras de líquido sinovial de 10 pacientes e realizada a biópsia sinovial em seis pacientes, sempre encontrando resultados negativos.

VII.8. EXAMES COMPLEMENTARES

Foram pesquisadas três variáveis: 1) Proteína C reativa (PCR); 2) Velocidade de hemossedimentação (VHS); e 3) Alterações hematológicas. Os resultados encontrados estão descritos na sequência.

VII.8.1. Proteína C reativa (PCR)

Apenas cinco artigos, totalizando 380 casos, pesquisaram os valores de PCR. No entanto, quatro artigos, 370 casos, especificaram a quantidade de pacientes em que seus valores foram aumentados. Em 157 casos (42,4%), os pacientes apresentaram valores de PCR aumentados em algum momento da infecção.

Os pacientes que apresentaram PCR elevada (49%) evoluíram para artropatia crônica, de acordo com o relato em três artigos que somavam 63 casos.

O artigo que não informou dados suficientes para os cálculos, 10 casos, relata que os quatro pacientes que apresentaram apenas a fase aguda da CHIK não tiveram valores aumentados de PCR e naqueles pacientes que apresentaram valores aumentados, durante a fase subaguda ou crônica, houve evolução para a normalidade após três meses do diagnóstico.

VII.8.2. Velocidade de hemossedimentação (VHS)

Apenas quatro artigos, totalizando 377 casos, pesquisaram os valores de VHS. No entanto, em 60 casos apresentados em dois artigos, especificaram a quantidade de pacientes em que seus valores foram aumentados no momento do diagnóstico. Em 34 casos (56,6%) os pacientes apresentaram valores de VHS aumentados e todos eles evoluíram para artropatia crônica.

VII.8.3. Alterações hematológicas

As alterações hematológicas foram informadas em seis artigos. Em um deles foi descrita a presença explícita de linfopenia. Em outros três artigos houve a descrição de alterações nas células imunológicas, porém, não foi possível realizar uma quantificação numérica, pois os dados são baseados em subpopulações celulares.

No estudo onde os autores analisaram 10 pacientes, um deles apresentou anemia normocítica. Em outra publicação entre 50 pacientes, ocorreram 16 casos de plaquetopenia menor que $100.000/\text{mm}^3$ na fase aguda da CHIK, entre estes, 14 pacientes evoluíram para artropatia crônica. Dentre os artigos que fizeram alguma referência às alterações hematológicas, o que envolveu o maior número de pacientes, não foi observado alterações hematológicas.

VII.9. MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE

Foram pesquisados dois autoanticorpos, o FR e o Anti-CCP.

VII.9.1. Fator reumatoide

O FR foi pesquisado em sete artigos, 439 casos. Em 417 pacientes (95%) o resultado foi negativo no momento do diagnóstico. Entre os casos que apresentaram FR positivo, quatro pacientes apresentaram valores normais após a

resolução da fase aguda da CHIK e seis pacientes que evoluíram para a fase subaguda ou crônica da doença permaneceram com valores positivos após um ano de seguimento.

Ainda entre os pacientes que apresentaram FR positivo, 12 casos preencheram os critérios para AR (ACR/ EULAR 2010) após investigação e acompanhamento da artropatia crônica devido infecção pelo CHIKV.

Em um dos artigos que apresentava pacientes com FR inicialmente negativo, o mesmo foi avaliado juntamente ao Anti-CCP após nove meses de acompanhamento e foi encontrado positivo em 4,2% dos pacientes.

VII.9.2. Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico

O Anti-CCP foi pesquisado em oito artigos, 479 casos. Em 443 pacientes (92%) o resultado foi negativo no momento do diagnóstico. Entre os casos que apresentaram Anti-CCP positivo, todos evoluíram para a artropatia crônica da CHIK e 12 pacientes preencheram os critérios para AR (ACR/ EULAR 2010).

Em um dos artigos que apresentava pacientes com Anti-CCP inicialmente negativo, o mesmo foi avaliado juntamente ao FR após nove meses de acompanhamento e foi encontrado positivo em 4,2% dos pacientes.

VII.10. ALTERAÇÕES EM EXAMES DE IMAGEM

Apenas um artigo, contendo 159 pacientes, avaliou a presença de erosão articular após a infecção pelo CHIKV, onde 37% (58 pacientes) dos casos apresentaram radiografia com destruições osteoarticulares ou desalinhamentos. Entre eles, um paciente foi diagnosticado com gota após a infecção, 33 pacientes com Artrite reumatoide, 13 pacientes com espondiloartrite, dois pacientes com artrite indiferenciada e nove pacientes apresentavam reumatismo inflamatório crônico pré-existente. A mediana de tempo a partir da fase aguda da CHIK para o diagnóstico de dano radiográfico foi de 45 meses (variação de 3 a 76 meses).

VII.11. EVOLUÇÃO NA FASE CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA

VII.11.1. Evolução para a artropatia crônica

Entre 1151 pacientes acometidos pela CHIKV, 873 pacientes desenvolveram artropatia crônica.

Em um dos estudos, após nove meses de instalação da CHIK, 72% dos pacientes acompanhados (78 casos) persistiam com artralgia e edema periarticular.

VII.11.2. Poliartrite simétrica

Das publicações analisadas, seis informaram sobre a característica do acometimento articular em relação a presença de simetria. Em um total de 683 pacientes, 75% deles apresentaram poliartrite simétrica. Em outros dois artigos, apesar de não especificarem o número de pacientes, também referiram que a maioria apresentou simetria em relação ao envolvimento articular.

VII.11.3. Principais articulações acometidas

Informações sobre as principais articulações acometidas pela fase crônica da CHIK foram determinadas em 11 artigos. As mais relatadas foram as articulações das mãos, pés, tornozelos, joelhos, punhos, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas.

VII.11.4. Rigidez matinal

Apenas três artigos relataram sobre a presença de rigidez matinal. Entre os 488 casos, 71% apresentaram rigidez matinal. Outro estudo relatou que 66,5% dos pacientes que tiveram seguimento, persistiram com a rigidez articular após 32 meses da fase aguda da CHIK.

VII.11.5. Limitação das atividades diárias

Entre os artigos analisados, quatro apresentaram dados sobre a limitação das atividades diárias dos pacientes acometidos pela fase crônica da CHIK. Entre os 591 casos relatados, 66% apresentou significativo absenteísmo das funções laborais.

Um artigo relatou que a ocorrência da artropatia crônica da chikungunya aumentou a procura por serviços de saúde pelos pacientes acometidos.

VII.12. TRATAMENTO

As informações sobre os tratamentos realizados foram apresentadas em cinco artigos, sendo os analgésicos e AINEs os medicamentos mais utilizados (**QUADRO III**).

QUADRO III. Modalidades de tratamento

| ARTIGO | TRATAMENTO REALIZADO |
|------------------|---|
| Artigo 2 | 78% dos pacientes com doença crônica moderada/grave e 24% dos pacientes com doença crônica leve, ou em remissão, usavam drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) para o alívio da dor. O analgésico mais utilizado entre todos os participantes foi o paracetamol. |
| Artigo 4 | Todos os pacientes utilizaram analgésicos simples em adição a AINEs (37,3%), corticoide oral (16,34%), infiltração articular de corticoide (20,8%) ou hidroxicloroquina (12%). |
| Artigo 11 | Apenas analgésicos= 7(4%)/ AINES= 61(38%)/ Corticoide Oral=100 (63%)/Hidroxicloroquina= 9(6%)/ Metotrexato=80 (50%)/ Outras DMARDs= 39 (25%) / Agentes Imunobiológicos= 22 (10%)/ Injeções articulares =44 (28%)/ Vitamina D=34 (21%)/Terapia de redução de urato= 6 (4%)/ Fisioterapia= 59 (37%)/ Retirada de corticosteroides (Nenhuma recaída 3 meses após o término da corticoterapia) = 62 |
| Artigo 10 | O tratamento com AINEs foi marginalmente eficaz em alguns pacientes. |
| Artigo 12 | Apenas 01 paciente apresentou alívio da dor com AINEs. |

As características principais dos 12 estudos selecionados estão apresentadas na **TABELA III**.

| Ano | Autor(es) | País | Pacientes acometidos pelo CHIKV | Quadro clínico inicial | Evolução para artropatia crônica | Poliartrite simétrica | Rigidez matinal | Limitação de atividades diárias |
|------|---------------------------------|----------|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------|
| 2015 | Gompertz <i>et al.</i> | Chile | 3 | Sim | Sim | Sim | NI | NI |
| 2015 | Javelle <i>et al.</i> | França | 159 | Sim | Sim | NI | NI | 72 |
| 2015 | Miner <i>et al.</i> | EUA | 10 | Sim | 8 | 8 | 8 | Alguns |
| 2016 | Gauri <i>et al.</i> | Índia | 50 | Sim | 34 | NI | NI | Maioria |
| 2016 | Raad <i>et al.</i> | Colômbia | 109 | Sim | 109 | Maioria | NI | NI |
| 2016 | Sepúlveda-Delgado <i>et al.</i> | México | 10 | Sim | 2 | NI | NI | NI |
| 2016 | Raad <i>et al.</i> | Colômbia | 109 | Sim | 109 | Maioria | NI | NI |
| 2017 | Thanapati <i>et al.</i> | Índia | 56 | Sim | 56 | 56 | NI | NI |
| 2017 | Bouquillard <i>et al.</i> | França | 307 | Sim | 255 | 247 | 227 | 216 |
| 2017 | Kulkarni <i>et al.</i> | Índia | 136 | Sim | 48 | 48 | NI | NI |
| 2018 | Delgado-Enciso <i>et al.</i> | México | 140 | Sim | 140 | NI | NI | NI |
| 2018 | Huits <i>et al.</i> | Aruba | 269 | Sim | 59 | 156 | 114 | 101 |

Abreviações: NI – não informado no estudo.

VIII. DISCUSSÃO

Devido ao mimetismo clínico que a CHIKF exhibe com as doenças reumatológicas, como a AR, torna-se importante uma comparação entre ambas as entidades (Raad et. al, 2016) em busca de fatores que as aproximem ou que representem meios de diferenciação. As investigações orientadas ao estudo da análise conjunta dessas duas doenças podem oferecer novos horizontes para o conhecimento e a compreensão de sua patogênese, contribuindo também na busca por novas formas de tratamento. (Raad et. al, 2016).

A semelhança entre a artropatia pela chikungunya e a AR é uma realidade já estabelecida e suportada pela literatura. Neste estudo, através do uso dos descritores, foram encontrados 12 artigos, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Cada artigo, apesar de abordar linhas de pesquisa específicas, trazem dados relevantes que comparam as duas patologias em destaque mencionadas.

Apesar de o número de estudos envolvendo uma comparação entre as duas patologias seja ainda reduzido, alguns achados relevantes podem ser encontrados e foram descritos nesta revisão.

VIII.1. SEXO

Houve uma maior prevalência de mulheres na proporção de pacientes que evoluíram para a forma crônica da CHIK ou que apresentaram uma maior gravidade dos sintomas articulares durante a evolução da doença. Esse achado esta de acordo com a literatura, que mostra o sexo feminino como um fator de risco para evolução crônica pós-infecção pelo CHIKV (Moro et. al, 2012; Essackjee et. al, 2013; Thiberville et. al, 2013; Rodriguez-Morales et. al, 2016; Van Genderen et. al, 2016).

Na AR o predomínio do sexo feminino é de 3:1 em relação ao sexo masculino, segundo trabalhos feitos na Europa e nos Estados Unidos (Burmester et. al, 2012), podendo chegar a uma proporção estimada de oito mulheres acometidas para cada homem na América Latina (Cardiel et. al, 2006). Inclusive, diversos estudos têm relacionado o sexo feminino com o desenvolvimento de

formas mais graves desta doença (Sokka et. al, 2009; Van Vollenhoven et. al, 2009).

VIII.2. IDADE

As manifestações associadas a fase crônica da CHIK foram principalmente encontradas em adultos mais velhos e de meia idade.

A idade mais avançada também se apresenta como um fator de risco para artropatia persistente pós-infecção pelo CHIKV (Sissoko et. al, 2009; ; Soumahoro et. al, 2009; Essackjee et. al, 2013; Schilte et. al, 2013; Van Genderen et. al, 2016; Van Aalst et. al, 2017), principalmente em idade acima de 40 anos (Essackjee et. al, 2013; Thiberville et. al, 2013; Rodriguez-Morales et. al, 2016; Van Genderen et. al, 2016).

A AR, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, tem uma prevalência maior entre a quarta e a sexta década de vida (Silman et. al, 2002), o que aproxima ambas as entidades quanto a esse aspecto epidemiológico.

VIII.3. COMORBIDADES

É proposto que a existência de alguma forma de doença reumática prévia seja um fator de risco para o desenvolvimento ou agravamento da artropatia crônica pós-infecção pelo CHIKV, fato mencionado pela literatura (Sissoko et. al, 2009; Moro et. al, 2012; Schilte et. al, 2013; Yaseen et. al, 2014).

Foi observado que pacientes com história prévia de artralgia ou artrite desenvolveram um quadro articular persistente pós-infecção pelo CHIKV, durando mais do que seis semanas (Gauri et. al, 2016).

Além disso, pacientes que tinham história (diagnosticada ou suspeita) de reumatismo inflamatório crônico prévio, como a AR, tiveram uma piora do quadro de base (Javelle et. al, 2015).

Isso se torna importante, pois uma pesquisa ativa e precoce em busca de condições clínicas subjacentes poderia orientar o manejo pós-infecção pela chikungunya, visto que patologias prévias podem agravar o quadro desta doença,

ou vice-versa. Para isso, sinais preexistentes de artropatia crônica ou outras comorbidades que predisõem a sintomas articulares, como distúrbios hormonais, doenças autoimunes ou outras infecções crônicas (incluindo hepatites B e C) devem ser considerados (Javelle et. al, 2015).

VIII.4. TABAGISMO

Já se encontra bem estabelecida a relação entre o uso de tabaco e a maior suscetibilidade ao desenvolvimento da AR, sendo demonstrado que o cigarro acelera as reações de citrulinização em proteínas pulmonares, o que dispara a produção de autoanticorpos (Klareskog et. al, 2006; Michou et. al, 2008; Lundström et. al, 2009). Além disso, a interação entre o tabagismo e outros fatores, como HLA-DRB1 e anti-CCP, determina um perfil de doença mais grave e de pior prognóstico (Klareskog et. al, 2006; McInnes et. al, 2010).

Como já foi amplamente comentado, os sintomas crônicos da artrite pela CHIK se assemelham clinicamente aos da AR e foi observado também que as duas doenças até compartilham certos biomarcadores moleculares (Thanapati et. al, 2017), incluindo altos níveis de interleucina-6 (Chow et. al, 2011; Narazaki et. al, 2017). Os níveis dessa interleucina encontram-se aumentado em fumantes (Delgado-Enciso et. al, 2018).

Esse conhecimento gera algumas questões sobre a possibilidade de as duas patologias também compartilharem fatores de risco. Assim, o estudo do tabagismo em pacientes com chikungunya também é de extrema relevância, uma vez que o tabagismo é um dos fatores de risco mais conhecidos e estudados para o desenvolvimento da AR (Delgado-Enciso et. al, 2018).

Inclusive, fumar também pode influenciar a patogênese viral de várias maneiras. Foi relatado, por exemplo, que a replicação viral do vírus sincicial respiratório aumenta em culturas de células previamente expostas ao extrato de fumaça de cigarro (Groskreutz et. al, 2009). Além disso, a fumaça do cigarro reduz a expressão de genes associados à resposta imune, limitando as respostas antivirais, em um modelo de camundongos (McGrath-Morrow et. al, 2008).

VIII.5. QUADRO CLÍNICO INICIAL

Com relação à clínica inicial na fase aguda da CHIKF, os achados dos artigos incluídos nesta revisão se assemelhavam ao quadro descrito para a doença na literatura, que constam presentes nas descrições da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e o tratamento da Febre da Chikungunya (Marques et. al, 2017), marcado principalmente por febre, artralgia/artrite, *rash*, mialgia e cefaléia.

Apesar das infecções assintomáticas pelo CHIKV serem aparentemente menos frequentes quando comparadas às infecções pelos *Flavivírus* (Huits et. al, 2018), em estudo realizado em Saint Martin, 39% das infecções pelo CHIKV foram assintomáticas (Gay et. al, 2016). Em outros trabalhos, apesar de uma relação menor do que a anteriormente mencionada, foi descrito que entre 3-15% de indivíduos com sorologia IgG específica positiva não apresentaram sintomas evidentes (Burt et. al, 2012; Weaver et. al, 2015).

Esse fato torna-se importante, na medida em que, certos pacientes, podem adquirir a infecção pelo CHIKV e não manifestar as sintomatologias clássicas da fase aguda, apresentando-se posteriormente apenas com o quadro articular crônico, levando a um fator confusional no diagnóstico diferencial com outras patologias reumáticas.

Além disso, mesmo na fase aguda, a chikungunya pode se assemelhar com a Doença de Still, uma forma juvenil da Artrite reumatoide (Marques et al, 2017), sendo então um diagnóstico diferencial na população mais jovem.

Por outro lado, pacientes com AR podem ser infectados pelo vírus da CHIK, evoluírem de forma assintomática e apresentar, já posteriormente na fase crônica, uma clínica semelhante a uma exacerbação comum da doença de base (Miner et. al, 2015).

Assim, devido à expressão clínica de artrite poliarticular simétrica crônica semelhante à AR, o diagnóstico diferencial de ambas as patologias deve ser considerado, principalmente nas zonas endêmicas da chikungunya (Gompertz et. al, 2015).

De fato, a literatura traz um estudo que avaliou dois grupos de pacientes, sendo um grupo formado por indivíduos que desenvolveram manifestações musculoesqueléticas pós-infecção pelo CHIKV, e um segundo grupo composto por pacientes com diagnóstico prévio de AR e que tiveram chikungunya subsequentemente. O quadro clínico exibido por ambos os grupos de pacientes foi muito semelhante e consistiu de poliartralgias simétricas na grande maioria, com artrite em 25%. No grupo dos pacientes com AR prévia, o diagnóstico diferencial com exacerbação da AR foi difícil de estabelecer e, para se diferenciar de uma crise da patologia de base, foi levado em conta a história de infecção anterior pelo CHIKV e o fato de que todos os pacientes tinham sintomas previamente estáveis com o tratamento (Rosario et. al, 2015).

Neste sentido, a avaliação de dados epidemiológicos, como história de viagem recente, em conjunto com história clínica e resultados laboratoriais podem ser úteis.

Outro dado importante com relação ao quadro clínico inicial, foi relativo à observação de uma maior evolução para a fase crônica da chikungunya nos pacientes que se apresentaram com um quadro agudo mais grave (Sepúlveda-Delgado et. al, 2017; Delgado-Enciso et. al, 2018; Huits et. al, 2018). A literatura também relata a associação da gravidade da fase aguda com o desenvolvimento de artropatia persistente (Sissoko et. al, 2009; Essackjee et. al, 2013; Thiberville et. al, 2013; Rodriguez-Morales et. al, 2016;; Van Genderen et. al, 2016; Van Aalst et. al, 2017).

Estes achados, destacam a importância de avaliar a severidade do envolvimento articular no começo da doença, a fim de realizar um manejo e tratamento mais adequado a esses casos (Arroyo-Ávila et. al, 2015).

VIII. 6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

Nos pacientes em que foram realizados testes laboratoriais diagnósticos, sejam testes sorológicos, moleculares ou virológicos, os resultados foram na grande maioria positivos. Esses dados estão de acordo com a literatura que mostra uma alta sensibilidade e a especificidade dos métodos sorológicos,

quando solicitados após sete a 10 dias para os anticorpos IgM e 10-14 dias para os IgG, considerando a técnica Elisa, especialmente em áreas sem circulação de outros alfavírus (Kuno, 2001; Panning et. al, 2008; Hoarau et. al, 2010; Rianthavorn et. al, 2010; Blacksell et. al, 2011; Dash et. al, 2011; Suhrbier et. al, 2012; Prat et. al, 2014; Prince et. al, 2014; Mardekian et. al, 2015).

No entanto, o diagnóstico da CHIK é tipicamente clínico, uma vez que a associação de febre aguda com artralgia ou artrite intensa de instalação aguda é altamente sugestiva, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, em áreas onde a doença é endêmica e onde epidemias ocorram (Sissoko et. al, 2010; Ministério da Saúde, 2015).

Desse modo, uma das situações onde a sorologia poderia ter importância diagnóstica, seria justamente na formulação de um diagnóstico diferencial, principalmente com a AR. Inclusive, o que consta nas Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e tratamento da febre da chikungunya é que a sorologia para o CHIKV (IgG e IgM) só deve ser feita nas formas atípicas ou diante da necessidade de confirmação ou diagnóstico diferencial (Marques et. al, 2017).

Porém, um problema que surge são os pacientes de áreas endêmicas que podem ter anticorpos IgG positivos para CHIKV, devido a uma infecção prévia e resolvida, e posteriormente desenvolver a AR, fazendo o papel das sorologias serem menos úteis na distinção entre a artrite pela chikungunya e, por exemplo, as AR soronegativas (Miner et. al, 2015). Isto, porque os anticorpos IgG podem persistir positivos por anos (Rianthavorn et. al, 2010; Blacksell et. al, 2011; Prince et. al, 2014).

Outro fato a ser mencionado é que níveis elevados de IgG CHIKV-específico foram associados como preditor de cronicidade (Moro et. al, 2012; Gérardin et. al, 2013); e a persistência de CHIKV IgM positiva após a fase aguda estaria associada com artrite erosiva e cronificação dos sintomas articulares (Malvy et. al, 2009; Marques et. al, 2016).

Corroborando esse dado, foi observado a persistência de uma resposta IgM-específica meses após a infecção inicial em alguns pacientes com

manifestações musculoesqueléticas crônicas pós-infecção pelo CHIKV (Dash et. al, 2011), com relato de detecção dos mesmos seis meses após a fase aguda (Gómez et. al, 2015). O significado deste fato ainda não está bem compreendido, mas acredita-se que seja um indicativo da persistência do vírus em algum tecido por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos (Dash et. al, 2011; Prat et. al, 2014), como os tecidos sinoviais (Gasque et. al, 2016).

Chan et. al relataram o caso de uma paciente que apresentou sintomas característicos da fase aguda da chikungunya, inclusive com relato de picada anterior por mosquito, que inicialmente apresentou IgM anti-CHIKV negativo e desenvolveu, ao longo da evolução, poliartrite simétrica semelhante à AR. Após oito semanas, durante nova investigação clínica devido à manutenção dos sintomas, foi observada a presença de positividade para o IgM anti-CHIKV (Chan et. al, 2017). Esse seria mais um exemplo de situações potencialmente causadoras de confusão numa avaliação clínica envolvendo o diagnóstico diferencial entre a chikungunya e AR.

Um dos estudos selecionados para esta revisão menciona que certas mutações que o CHIKV sofre após a infecção em humanos, formando novas quase-espécies intra-hospedeiras, poderia ajudá-lo a escapar de uma resposta imune adaptativa e explicar a persistência prolongada de RNA viral, apesar de anticorpos específicos para CHIKV presentes no organismo (Huits et. al, 2018).

VIII. 7. EXAMES LABORATORIAIS COMPLEMENTARES

O achado laboratorial com maior frequência na chikungunya é a linfopenia, mais intensa na fase virêmica da doença (Weaver et. al, 2015), sendo a presença de trombocitopenia menos frequente. Além disso, podem ser encontradas leucopenia e neutropenia (Marques et. al, 2017). Estes achados são mais frequentes na fase aguda da infecção.

Nesta revisão, foi encontrada a ocorrência de linfopenia (Bouquillard et. al, 2018), plaquetopenia (Gauri et. al, 2016) e anemia normocítica (Miner et. al, 2015), durante a evolução da CHIK nos pacientes avaliados.

Na AR, as manifestações laboratoriais detectadas ao hemograma que podem ser encontradas são a anemia moderada, normocítica hipocrômica ou normocrômica, além de leucocitose, eosinofilia e trombocitose (Burmester et. al, 2012).

Assim, a chikungunya e a AR podem se assemelhar com relação ao achado de anemia, mas diferenciam-se quanto à análise da série branca e plaquetária, com leucocitose e plaquetose na AR, e linfopenia e plaquetopenia na CHIK.

As provas de atividade inflamatória, sendo as mais usadas a PCR e a VHS, embora desprovidas de especificidade, são os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar o grau de atividade da AR e a evolução do processo inflamatório (Mota et. al, 2011). Inclusive, o valor aumentado da PCR ou da VHS é um dos critérios pontuados na classificação da AR pela ACR/EULAR, 2010 (Alehata et. al, 2010).

Na CHIKF, a VHS foi encontrada elevada na maioria dos pacientes durante os primeiros dez meses da doença em um estudo na Índia (Manimunda et. al, 2010) e níveis aumentados de PCR foram detectados em mais de 70% dos pacientes (Borgherini et. al, 2008; Chopra et. al, 2008).

Sendo assim, o achado de valores aumentados da PCR e VHS, característico de quadros inflamatórios, podem ser encontrados tanto na CHIK como na AR.

Foi observado nesta revisão que grande parte dos pacientes que apresentaram PCR elevada evoluíram para artropatia crônica pós-infecção pela CHIK. Todos os pacientes em que foi relatado aumento de VHS evoluíram para artropatia crônica (Miner et. al, 2015; Gompertz et. al, 2015; Gauri et. al, 2016; Bouquillard et. al, 2018).

A PCR em níveis elevados é considerada como preditora de cronicidade (Gerardin et. al, 2013; Javelle et. al, 2015).

VIII. 8. MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE

Os dados sobre a positividade de autoanticorpos em pacientes com a CHIKF, além de escassos, são bastantes conflitantes, provavelmente devido à diferentes grupos populacionais avaliados e pelos seus desenhos de estudo (Marques et. al, 2017). Inclusive, muitos trabalhos incluídos nesta revisão, baseados em critérios próprios de inclusão e exclusão, não selecionaram para suas amostras pacientes que já tivessem o FR ou anti-CCP positivos. E alguns também não utilizaram sua avaliação na condução da pesquisa.

Em alguns trabalhos constados na literatura, a positividade do FR variou de 0-57% e de 0-56,5% para o anti-CCP (Chopra et. al, 2008; Bouquillard et. al, 2009; Ganu et. al, 2011; Javelle et. al, 2015; Lambourne et. al, 2015; Miner et. al, 2015; Zhukov et. al, 2015; Blettery et. al, 2016).

Resultados preliminares da Coorte Chikbrasil, que incluiu pacientes de quatro capitais brasileiras, demonstraram uma positividade de fator reumatoide em 28,3% dos indivíduos analisados e em apenas um paciente o anticorpo antipeptídeo citrulinado foi positivo (Marques et. al, 2017).

Nesta revisão foi encontrado que alguns pacientes avaliados tiveram positividade do FR ou do anti-CCP durante a realização dos exames complementares (Gompertz et. al, 2015; Javelle et. al, 2015; Gauri et. al, 2016; Raad et. al, 2016; Sepúlveda-Delgado et. al, 2017).

O FR é utilizado com frequência para diferenciar AR de outras artrites crônicas, sendo que na AR geralmente é detectado em altos títulos. Nesta doença sua sensibilidade é de aproximadamente 80% e sua especificidade de 70% (Goeldner et. al, 2011). Individualmente, o valor diagnóstico do FR é limitado, já que 30% a 50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo (Renaudineau et. al, 2005).

Além disso, o FR pode estar positivo em outras doenças que não a AR, além de poder ser encontrado em pessoas saudáveis, principalmente idosos. Assim, a negatividade do FR não exclui o diagnóstico de AR e sua positividade

deve ser cuidadosamente interpretada de acordo com os achados clínicos. (Mota et. al, 2011; Burmester et. al, 2012).

Um fato interessante é que teoricamente um estímulo antigênico provocado, por exemplo, por uma infecção poderia levar ao aparecimento de uma IgG anormal na sinóvia, resultando na produção de FR e no desenvolvimento posterior da doença reumática. O FR provavelmente não inicia o processo inflamatório na doença reumática, mas atua perpetuando-o e amplificando-o (Sack et. al, 2000).

Quanto ao anti-CCP, os testes imunoenzimáticos recentemente desenvolvidos para quantificação desses anticorpos têm demonstrado sensibilidade de 67% e especificidade de 95% para AR (Nishimura et. al, 2007), mas podem ser detectado ocasionalmente em pacientes sem AR (Vossenaar et. al, 2004; Vander Cruyssen et. al, 2005; Fabien et. al, 2008).

O aparecimento de autoanticorpos no soro de pacientes com AR pode preceder em anos os sintomas clínicos da doença (Arbuckle et. al, 2003; Nielen et. al, 2004; Majithia et. al, 2007; Majka et. al, 2008). Assim, a identificação desses marcadores, durante avaliação de paciente pós-CHIK, pode prever uma evolução para a AR, devido ao possível desenvolvimento desta patologia a partir da CHIK (Bouquillard et. al, 2009; Ganu et. al, 2011; Narsimulu et. al, 2011; Burt et. al, 2014; Miner et. al 2015), que culminaria com posterior formação de tais marcadores sorológicos.

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os autoanticorpos, como o FR e o anti-CCP, só devem ser solicitados na fase crônica da febre chikungunya mediante a necessidade de diagnóstico diferencial com as doenças reumatológicas específicas ou para o paciente que mantenha, apesar de tratamento adequado, sinovite persistente em uma ou mais articulações na fase crônica (Marques et. al, 2017).

No entanto, em vista de eventual sobreposição de ambas as patologias, chikungunya e AR, resultados laboratoriais utilizados para os diagnósticos com falsos-positivos ou falsos-negativos, além de possível desenvolvimento de AR a partir da CHIK com posterior formação de marcadores sorológicos identificáveis,

são fatores que devem ser considerados durante avaliação dos exames laboratoriais.

VIII. 9. EXAMES DE IMAGEM

Entre os métodos de imagem para avaliação de pacientes com AR, a radiografia convencional é o mais utilizado na análise de dano estrutural articular, sendo, além de uma ferramenta útil para diagnóstico, importante no monitoramento da progressão da doença quando repetida em intervalos regulares (American College of Rheumatology, 2002). Os achados radiográficos iniciais incluem aumento de partes moles e osteopenia justa-articular. As lesões mais características, como redução do espaço articular e erosões ósseas, aparecem mais tardiamente (Mota et. al, 2011).

Já a USG é um método não invasivo e de custo acessível que tem capacidade de detectar sinovite, acúmulo de fluido articular e erosão óssea na AR (Arend, 2013). No entanto, atualmente, a RM é a técnica de imagem que traz mais benefícios ao diagnóstico, pois evidencia precocemente alterações, tanto de tecidos moles quanto de cartilagem e ossos (Goeldner et. al, 2011).

Quanto à chikungunya, estudos radiográficos de pacientes na fase crônica da infecção mostram a ocorrência de erosão óssea, edema articular, estreitamento do espaço articular e sinovite (Bouquillard et. al, 2009; Manimunda et. al, 2010; Bletterry et. al, 2016).

No entanto, esses dados não são totalmente conclusivos, na medida em que, em exames radiológicos de pesquisas feitas na fase aguda da doença, não foram evidenciadas erosões e a presença dessas, mesmo na fase crônica, é divergente entre as séries de casos publicadas (Chopra et. al, 2008; Javelle et. al, 2015; Bletterry et. al, 2016; Simmons et. al, 2016).

Como podemos perceber, além de características clínicas, a artropatia associada à chikungunya compartilha de diversas alterações estruturais articulares semelhantes com a AR, como achados compatíveis com doença erosiva (Manimunda et. al, 2010). Por isso, o diagnóstico da CHIK pode realmente

se apresentar como um desafio único para os reumatologistas na elaboração de um diagnóstico diferencial.

VIII. 10. FASE CRÔNICA DA CHIKUNGUNYA

VIII. 10.1. Evolução para artropatia crônica

Apesar de a maioria dos sintomas presentes fase aguda da Chikungunya serem autolimitados e breves, a artralgia ou artrite pode evoluir para a cronicidade e gerar deterioração funcional importante, sendo os sintomas persistentes ou intermitentes (Burt et. al, 2012; Waymouth et. al, 2013; Weaver et. al, 2015).

A relação entre a CHIK e o desenvolvimento de quadros inflamatórios crônicos das articulações tem sido cada vez mais relatada. Assim, qualquer quadro poliarticular com características inflamatórias que persista por mais de 3 meses após a infecção pelo CHIKV deve sugerir o potencial diagnóstico de artropatia crônica pós-CHIK (Chan et. al, 2017).

Após a infecção pelo CHIKV, a prevalência de manifestações articulares crônicas varia de 14,4 a 87,2%, de acordo com os diversos estudos presentes na literatura (Borgherini et. al, 2008; Hoarau et. al, 2010; Manimunda et. al, 2010; Win et. al, 2010; Chopra et. al, 2012; Dupuis-Maguiraga et. al, 2012; Gérardin et. al, 2013; Chaaithanya et. al, 2014; Javelle et. al, 2015). Essa ampla faixa de variação percentual pode ser explicada, em parte, por questões metodológicas: variável número amostral, tempo de acompanhamento diferente, medidas usadas para avaliar artropatia crônica e método de coleta dos dados (Marques et. al, 2017).

Somado a isso, outros fatores que poderiam influenciar na evolução da patologia seriam as diferentes respostas do hospedeiro a infecção pelo CHIKV, além de diferentes linhagens do próprio vírus, que poderiam levar a quadros mais ou menos graves (Teo et. al, 2015). No entanto, a porcentagem de pacientes que se mantém na fase crônica reduz-se ao longo do tempo de evolução da doença (Wauquier et. al, 2011).

A alta prevalência de pacientes que evoluem para forma crônica da CHIK, com apresentação sintomatológica bastante familiar com a AR, denota a importância de uma avaliação conjunta de ambas as patologias na elaboração de uma conduta clínica, frente a um paciente com queixas articulares.

Nesta revisão, a prevalência de evolução para a artropatia crônica pós-chikungunya foi encontrada com percentagem elevadas de forma relevante (Gompertz et. al, 2015; Javelle et. al, 2015; Miner et. al, 2015; Gauri et. al 2016; Raad et. al, 2016; Sepúlveda-Delgado et. al, 2017; Bouquillard et. al, 2018; Delgado-Enciso et. al, 2018;Huits et. al, 2018).

Tem-se que destacar, porém, que as metodologias dos estudos foram diferentes, muitos deles incluindo, como coorte de pacientes na pesquisa, indivíduos já com diagnóstico de chikungunya. Ainda assim, todos os autores destes estudos estão em consenso que a artropatia crônica provocada pelo CHIKV é relevante e bastante frequente, o que está de acordo com a literatura.

VIII.10.2. Padrão de acometimento articular

A AR constitui uma doença inflamatória crônica progressiva, sendo caracterizada por sinovite com envolvimento preferencial de articulações de mãos e punhos, de caráter simétrico e aditivo (Goeldner et. al, 2011). De fato, esse quadro clínico encontrado na AR também pode estar presente na artropatia secundária à infecção pelo CHIKV, que pode se apresentar igualmente como uma artrite simétrica, comprometendo articulações das mãos, punhos, joelhos e tornozelos, acompanhados de rigidez matinal (Marques et. al, 2017).

Seguindo o que é encontrado na literatura, entre os pacientes avaliados nos estudos desta revisão, grande parte dos que evoluíram para a fase crônica se apresentaram com características clínicas semelhantes as descritas acima, marcadas por poliartrite simétrica.

Um aspecto interessante é que a fase aguda da chikungunya tem, como sintomas mais comuns, artralgia ou artrite (praticamente em 100% dos casos), comumente de padrão simétrico e poliarticular, associado a febre de início súbito (Manimunda et. al, 2010; Chopra et. al, 2012; Dupuis-Maguiraga et. al, 2012).

Seguindo essa ideia, estudos descrevem que, em certos pacientes com AR, o início da doença se faz de forma aguda ou subaguda e não é infrequente a presença de mialgia, fadiga, febre baixa, hiporexia, emagrecimento e depressão, junto com os sintomas articulares clássicos, desenvolvendo-se em um período de poucos dias a algumas semanas (Scott et. al, 2010; Brasington et. al, 2011; Burmester et. al, 2012), num quadro bem semelhante com a fase aguda da CHIK.

Ou seja, poderia haver uma confusão diagnóstica da AR com a chikungunya, tanto na sua fase aguda, como crônica. Uma característica que poderia diferenciar as duas seria que, ao contrário da forma aditiva da AR, o envolvimento do CHIKV é intermitente, não migratório e sem formação de pannus sinovial na fase crônica (Raad et. al, 2016).

VIII.10.3. Principais articulações acometidas

As articulações mais frequentemente afetadas na AR são as sinoviais periféricas, como metacarpo e metatarsofalangianas, tornozelos e punhos. No entanto, também pode haver comprometimento de joelhos, ombros, cotovelos e quadril (Hellmann et. al, 2004).

Por outro lado, o quadro articular crônico da chikungunya é caracterizado, como mencionado anteriormente, por um padrão oligo ou poliarticular, de intensidade variável, geralmente simétrico, predominando em punhos, mãos, tornozelos e joelhos (Schilte et. al, 2013), nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda no indivíduo (Ministério da Saúde, 2015). Como se observa, os principais locais de acometimento articular também se assemelham entre as duas patologias.

Os estudos incluídos na revisão encontraram entre as articulações mais acometida durante a evolução da CHIKF: metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, punhos, cotovelos e, principalmente, articulações dos membros inferiores, como joelho, pequenas articulações dos pés e os tornozelos, com maior destaque para esta última (Gompertz et. al, 2015; Miner et. al, 2015; Gauri et. al, 2016; Raad et. al, 2016; Sepúlveda-Delgado et. al, 2017; Thanapati et. al, 2017; Bouquillard et. al, 2018; Huits et. al. 2018).

Desse modo, o grande acometimento de pés e tornozelos, apesar de também frequente na AR, seria um dos critérios clínicos de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de artrite pela chikungunya (Raad et. al, 2016).

VIII.10.4. Rigidez articular

A rigidez matinal prolongada, bastante comum na AR, caracterizada por enrijecimento e sensação de inchaço, é um aspecto quase universal da inflamação sinovial (Mota et. al, 2011). Constitui um parâmetro importante para o diagnóstico da AR, já que são pouco frequentes as moléstias reumáticas inflamatórias em que este sintoma tenha duração ≥ 60 minutos. (Scott et. al, 2010; Brasington et. al, 2011; Burmester et. al, 2012).

No caso da chikungunya, a rigidez articular pode fazer parte da fase subaguda (Dupuis-Maguiraga et. al, 2012; Waymouth et. al, 2013; Simon et. al, 2015) e da fase crônica, com prevalência de até 63% nesta última (Schilte et. al, 2013).

Sugere-se que a inflamação local na sinóvia e nos tendões devido à infecção pelo CHIKV pode comprometer o equilíbrio osteomioarticular de articulações anteriormente suscetíveis e que, tanto o uso excessivo das áreas inflamadas como a perda de força muscular, aceleram o processo degenerativo, levando a dor e rigidez relacionadas. Além disso, acrescenta-se que a presença de associação com rigidez articular, durante evolução do quadro de chikungunya, está associada com um maior tempo de resolução da doença (Borgherini et. al, 2008; Marimoutou et. al, 2008; Manimunda et. al, 2010).

Devido a alta frequência encontrada nos pacientes pós-infecção pelo CHIKV, a rigidez matinal teria um valor diagnóstico menor na diferenciação de um quadro de reumatismo inflamatório crônico, entre os quais a AR (Javelle et. al, 2015).

VIII.10.5. Limitação das atividades diárias

A AR, mesmo em sua fase inicial, pode ocasionar considerável impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (Kosinski et. al, 2002). Acomete pacientes

em idade produtiva e pode determinar importante limitação funcional e perda da capacidade laboral, assim, levando a custo elevados relacionados à doença (Schoels et. al, 2010).

Na chikungunya a combinação de dor, sensação dolorosa, inflamação e rigidez articular é geralmente importante e também pode incapacitar muitos pacientes, que permanecem confinados ao leito, principalmente, durante o período agudo (Schilte et. al, 2013; Montero, 2015).

Rahim recentemente relatou que pacientes com dor crônica pela chikungunya apresentaram disfunção moderada a severa 18 meses depois do início da patologia (Rahim et. al, 2016). Em outro estudo, pacientes com história positiva de infecção prévia pelo CHIKV, uma disfunção leve foi observada na maioria e, em percentagem menor, houve incapacidade moderada a grave (Tanay, 2017).

Esta doença também vem se transformando em um grande problema de saúde devido à alta demanda por cuidados médicos e de medicações para alívio sintomático (Raad et. al, 2016).

Nos trabalhos avaliados por nós, a incapacidade relacionada à realização de atividades pós-infecção pelo CHIKV foi mencionada em vários (Gompertz et. al, 2015; Gauri et. al, 2016; Sepúlveda-Delgado et. al, 2017; Bouquillard et. al, 2018). Além disso, foi observado a ocorrência de absenteísmo das atividades laborais na fase crônica da CHIK após 1 ano do início da doença (Huits et. al, 2018).

VIII.11. DESENVOLVIMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE APÓS CHIKUNGUNYA

Diversos estudos mostraram um aumento da incidência de AR, seguindo à infecção pelo CHIKV, e positividade do FR, tanto na fase aguda como na fase crônica, levando à hipótese de ser a CHIK um possível gatilho para a AR (Bouquillard et. al, 2009; Ganu et. al, 2011; Narsimulu et. al, 2011; Burt et. al, 2014; Miner et. al 2015).

Foi relatado por Amaral et. al o caso interessante ocorrido no estado de Pernambuco, Brasil, de uma paciente com quadro de CHIK bem caracterizada, seguido dois meses depois por artrite crônica por CHIK, não apenas se assemelhando à AR clinicamente, mas também associada à positividade para biomarcadores de AR e com diagnóstico, após um ano, da síndrome de Felty, caracterizada por artrite reumatóide, plaquetopenia e neutropenia (Amaral et. al, 2018). Os próprios autores deste estudo mencionado questionaram se a paciente apresentou Artrite reumatoide CHIK-induzida ou apenas uma artrite pós-chikungunya que se assemelhava bastante à AR.

De fato, o desenvolvimento das doenças autoimunes, incluindo a AR, é influenciado por fatores imunológicos, ambientais e hormonais que atuam em indivíduos geneticamente susceptíveis. Assim, sugere-se a ocorrência de infecções por microorganismos como um dos possíveis participantes na fisiopatogenia da AR, por mecanismos de mimetismo molecular. (Alamanos et. al, 2005; Goeldner et. al, 2011).

Dos estudos incluídos nesta revisão, foi observada uma ampla variação na frequência do número de pacientes que preencheram os critérios para AR após infecção pela chikungunya (Javelle et. al, 2015; Gauri et. al, 2016; Miner et. al, 2015; Raad et. al, 2016; Bouquillard et. al, 2018)

VIII. 12. TRATAMENTO

Diversos estudos tem mostrado a possibilidade do uso de medicamentos classicamente utilizados na AR, como metotrexato e outras drogas modificadoras do curso da doença, também na fase crônica da chikungunya, com bons resultados em muitos casos (Rosario et. al, 2015; Krutikov et. al, 2016; Tanay et. al, 2016; Hua et. al, 2017; Amaral et. al, 2018; Mejía et. al, 2018; Sharma et. al, 2018; Sutaria et. al, 2018).

Dentre os métodos farmacológicos utilizados nos artigos analisados foi observado o uso de analgésicos simples, AINES, corticóides orais, injeções de corticóide intra-articulares, hidroxicloroquina, MTX, vitamina D, terapias para redução de urato e agentes imunobiológicos, além de associação com a prática

de fisioterapia (Gompertz et. al, 2015; Javelle et. al, 2015; Miner et. al, 2015; Bouquillard et. al, 2018; Delgado-Enciso et. al, 2018).

As recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, presentes em um artigo publicado no ano de 2017 (Marque et. al, 2017), são que na fase aguda sejam utilizados analgésicos comuns ou opióides fracos (em caso de dor intensa), devendo ser evitados AINEs e salicilatos, além de não ser recomendado o uso de corticóides nessa fase.

Na fase subaguda, podem ser usadas as mesmas medicações citadas para fase aguda ou adjuvantes nos casos refratários, como anticonvulsivantes ou antidepressivos. Nesta fase, o uso de corticoides são também uma alternativa (Marques et. al, 2017).

Já na ocorrência de cronicidade, além das medicações anteriores, podem ser utilizados antimaláricos, MTX, sulfassalazina e terapia biológica, sendo a decisão da conduta realizada individualmente (Marques et. al, 2017).

Juntamente aos artifícios medicamentosos, é recomendado também a realização de práticas auxiliares, como a fisioterapia (Marques et. al, 2017).

Como o tratamento da chikungunya e da AR não estão nos objetivos centrais desta revisão, não foram realizadas grandes análises sobre a temática.

IX. CONCLUSÕES

Podemos concluir que a AR e a CHIK, além de possuírem uma clínica bastante semelhante, compartilham diversos aspectos fisiopatológicos e possíveis achados laboratoriais e de imagem.

As características associadas à evolução clínica da CHIK são descritas por diversos autores e se assemelham ao que foi encontrado durante a realização dessa revisão. Além disso, novas descobertas acerca de fatores que estariam ligados à cronicidade, como foi abordado ao longo do texto, estão sendo cada vez mais desvendados, em vista do crescente número de trabalhos relacionados à esta doença.

Desse modo, baseado na importância das arboviroses em nosso meio, a realização de uma boa análise clínica, juntamente com avaliação de fatores de risco, histórico prévio de viagens para áreas endêmicas e resultados de exames complementares são de extrema importância frente a pacientes com queixas articulares.

Um aspecto relevante é a importância que deve ser dada ao diagnóstico diferencial entre as duas patologias, AR e CHIK, que muitas vezes pode ser considerado um desafio. Diversas correlações são encontradas e a análise de todos os fatores expostos deve ser realizada de forma criteriosa e individualizada.

Ainda não é possível afirmar se a CHIK poderia realmente provocar o desenvolvimento da AR nos pacientes acometidos, devido ao escasso número de estudos que abordam diretamente essa relação. Porém essa é uma questão de interesse e que merece destaque como tema de outros trabalhos no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS: GUIDELINES OF THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: 2002 UPDATE. **Arthritis Rheum**, 46:328-46, 2002.

AGARWAL, A; JOSHI, G; NAGAR, D.P; SHARMA, A.K; SUKUMARAN, D; PANT, S.C; PARIDA, M.M; DASH, P.K. Mosquito saliva induced cutaneous events augment Chikungunya virus replication and disease progression. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 40, p. 126-135, 2016.

ALAMANOS, Y; DROSOS, A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmunity reviews**, v. 4, n. 3, p. 130-136, 2005.

ALARCÓN, G.S. Epidemiology of rheumatoid arthritis. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 21, n. 3, p. 589-604, 1995.

ALEHATA, D; NEOGI, T; SILMAN, A.J; FUNOVITS, J; FELSON, D.T; BINGHAN, C.O 3rd; BIRNBAUM, N.S; BURMESTER, G.R; BYKERK, V.P; COHEN, M.D; COMBE, B; COSTENBADER, K.H; DOUGADOS, M; EMERY, P; FERRACCIOLI, G; HAZES, J.M; HOBBS, K; HUIZINGA, T.W; KAVANAUGH, A; KAY, J; KVIEN, T.K; LAING, T; MEASE, P; MÉNARD, H.A; MORELAND, L.W; NADEN, R.L; PINCUS, T; SMOLEN, J.S; STANISLAWSKA-BIERNAT, E; SYMMONS, D; TAK, P.P; UPCHURCH, K.S; VENCOSKY, J; WOLFE, F; WALKER, G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European Union League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**, v. 69, p. 1580-8, 2010.

ALETAHA, D.; SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 23, n. 5, p. S100, 2005.

AMARAL, J.K; SUTARIA, R; SCHOEN, R.T. Treatment of chronic chikungunya arthritis with methotrexate: a systematic review. **Arthritis care & research**, 2018.

AMARAL, J.K; SCHOEN, R.T. A Case Report of Chikungunya Fever, Rheumatoid Arthritis, and Felty's Syndrome. **Rheumatology and therapy**, v. 5, n. 1, p. 293-301, 2018.

ARBUCKLE, M.R; MCCLAIN, M.T; RUBERTONE, M.V; SCOFIELD, R.H; DENNIS, G.J; JAMES, J.A; HARLEY, J.B. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 16, p. 1526-1533, 2003.

AREND, C. F.. Ultrassonografia em portadores de artrite reumatoide: o que o reumatologista clínico deve saber. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 1, p. 94-100, 2013.

ARNETT, F.C; EDWORTHY, S.M; BLOCH, D.A; MCSHANE, D.J; FRIES, J.F; COOPER, N.S; HEALEY, L.A; KAPLAN, S.R; LIANG, M.H; LUTHRA, H.S. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 315-324, 1988.

ARROYO-ÁVILA, M; VILÁ, L.M. Rheumatic manifestations in patients with chikungunya infection. **Puerto Rico health sciences journal**, v. 34, n. 2, 2015.

BAUTISTA-REYES, E; NÚÑES-AVELLANEDA, D; ALONSO-PALOMARES, L.A; SALAZAR, M.I. Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes and Pathogenesis. **Revista de Investigación Clínica**, v. 69, n. 6, p. 299-307, 2017.

BLACKSELL, S. D; TAGANUCHITCHARNCHAI, A; JARMAN, R.G; GIBBONS, R.V; PARIS, D.H; BAILEY, M.S; DAY, N.P; PRAMARATNA, R; LALLOO, D.G; DE SILVA, H.J. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the acute diagnosis of Chikungunya infection. **Clinical and Vaccine Immunology**, p. CVI. 05288-11, 2011.

BLETTERY, M; BRUNIER, L; PALOMAT, K; MOINET, F; DELIGNY, C; ARFI, S; JEAN-BAPTISTE, G; DE BANDT, M. Brief report: management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: the martinican experience. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 11, p. 2817-2824, 2016.

BORGHERINI, G; POUBEAU, P; JOSSAUME, A; GOUIX, A; COTTE, L; MICHAULT, A; ARVIN-BEROD, C; PEGANIN, F. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 469-475, 2008.

BOUQUILLARD, E.; COMBE, B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 68, n. 9, p. 1505-1506, 2009.

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. 654-657, 2009.

BOUQUILLARD, E; FIANU, A; BANGIL, M; CHARLETTE, N; RIBÉRA, A; MICHAULT, A; FAVIER, F; SIMON, F; FLIPO, R.M. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). **Joint Bone Spine**, v. 85, n. 2, p. 207-210, 2018.

BRASINGTON Jr, R.D. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011.

BRUNIER-AGOT, L; DEBANDT, M; JEAN-BAPTISTE, G; DUVAUFERRIER, R; LEBRIS, C; CABIÉ, A. Ankle Periarthritis, a New Sign for Chikungunya:

Ultrasound Study of Joint Lesions at the Acute Phase of Chikungunya: abstract Number: 1355. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, p. 1714-1715, 2015.

BURMESTER, G. R. et al. Rheumatoid Arthritis: pathogenesis and clinical features. **EULAR textbook on Rheumatic Diseases. BMJ group, London**, p. 206-231, 2012.

BURT, F.J; ROLPH, M.S; RULLI, N.E;MAHALINGAM, S; HEISE, M.T. Chikungunya: a re-emerging virus. **The Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662-671, 2012.

BURT, F; CHEN, W; MAHALINGAM, S. Chikungunya virus and arthritic disease. **The Lancet Infectious Diseases**, 14 (9) , pp. 789-790, 2014.

CAPPUZZO, K. Diagnosis and Treatment of Early Active Rheumatoid Arthritis Case Study. **The Consultant Pharmacist®**, v. 23, n. 12, p. 956-960, 2008.

CARDIEL, M.H ; LATIN AMERICAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATIONS OF THE PAN-AMERICAN LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY (PANLAR); GRUPO LATINOAMERICANO DE ESTUDIO DE ARTRITIS REUMATOIDE (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v.45, n. suppl_2, p. ii7-ii22, 2006.

CARVALHO, M.A.P; BÉRTOLO, M.B; PINTO, M.R.C. **Artrite Reumatoide. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. Reumatologia: Diagnóstico e tratamento.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

CARVALHO, R.G; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R; BRAGA, I. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 6, p. 787-796, 2014.

CARVALHO, M.A.P; LANNA, C.C.D; BÉRTOLO, M.B. **Reumatologia: Diagnóstico e tratamento.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

CHAAITHANYA, I. K; MURUGANANDAM, N; RAGHURAJ, U; SUGUNAN, A.P; RAJESH, R; ANWESH, M; RAI, S.K; VIJAYACHARI, P. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. **The Indian journal of medical research**, v. 140, n. 1, p. 142, 2014.

CHAAITHANYA, I. K; MURUGANANDAM, N; SUNDARAM, S.G; KAWALEKAR, O; MANIMUNDA, S.P; GHOSAL, S.R; MUTHUMANI, K; VIJAYACHARI, P. Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. **Viral immunology**, v. 24, n. 4, p. 265-271, 2011.

CHAN, P.S.J; LEUNG, M.H. A Case of Initially Undiagnosed Chikungunya Arthritis Developing into Chronic Phase in a Nonendemic Area. **Case reports in medicine**, v. 2017, 2017.

CHOPRA, A; ANURADHA, V; LAGOO-JOSHI, V; KUNJIR, V; SALVI, S; SALUJA, M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. **Arthritis & Rheumatology**, v. 58, n. 9, p. 2921-2922, 2008.

CHOPRA, A; ANURADHA, V; GHORPADE, R; SALUJA, M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. **Epidemiology & Infection**, v. 140, n. 5, p. 842-850, 2012.

CHOW, A; HER, Z; ONG, E.K; DIMATATAC, R; KWEK, D.G; BARKHAM, T; YANG, H; RÉNIA, L; LEO, Y.S; HG, L.F. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 2, p. 149-157, 2011.

CONSTANTINESCU, F; GOUCHER, S; WEINSTEIN, A; FRAENKEL, L. Racial disparities in treatment preferences for rheumatoid arthritis. **Medical care**, v. 47, n. 3, p. 350, 2009.

DASH, M; MOHANTY, I; PADHI, S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: do we really need it?. **Indian journal of medical sciences**, v. 65, n. 3, 2011.

DELGADO-ENCISO, I; PAZ-MICHEL, B; MELNIKOV, V; GUZMAN-ESQUIVEL, J; ESPINOZA-GOMEZ, F; SORIANO-HERNANDEZ, A.D; RODRIGUEZ-SANCHEZ, I.O; MARTINEZ-FIERRO, M.L; CEJA-ESPIRITU, G; OLMEDO-BUENROSTRO, B.R; GALVAN-SALAZAR, H.R; DNGADO-ENCISO, O.G; DENGADO-ENCISO, J; LOPEZ-LEMUS, U.A; MONTES-GALINDO, D.A. Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 15, n. 3, p. 2634-2642, 2018.

DELGADO-VEGA, A. M; MARTIN, J; GRANADOS, J; ANAYA, J.M Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: what to expect from Latin America?. **Biomedica**, v. 26, n. 4, p. 562-584, 2006.

DEVLIN, J; GOUGH, A; HUISSOON, A; PERKINS, P; HOLDER, R; REECE, R; ARTHUR, V; EMERY, P. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. **The Journal of rheumatology**, v. 24, n. 1, p. 9-13, 1997.

DI SABATINO, A; CALAROTA, S.A; VIDALI, F; MCDONALD, T.T; CORAZZA, G.R. Role of IL-15 in immune-mediated and infectious diseases. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 22, n. 1, p. 19-33, 2011.

DUPUIS-MAGUIRAGA, L; NORET, M; BRUN, S; LE GRAND, M; GRAS, G; ROQUES, P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 3, p. e1446, 2012.

ECONOMOPOULOU, A; DOMINGUEZ, M; HELYNCK, B; SISSOKO, D; WHICHMANN, O; QUENEL, P; GERMONNEAU, P; QUATRESOUS, I. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Reunion. **Epidemiology & Infection**, v. 137, n. 4, p. 534-541, 2009.

ESSACKJEE, K; GOORAH, S; RAMCHURN, S.K; CHEENHEEBASH, J; WALKER-BONE, K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgraduate medical journal**, p. postgradmedj-2012-131477, 2013.

FABIEN, N; OLSSON, N.O; GOETZ, J; JOHANET, C; ESCANDE, A; BARDIN, N; SANMARCO, M; ANDRE, C; CHEVAILLER, A; HUMBEL, R.L; CHRETIEN, P; MONIER, J.C; FORTENFANT, F; OKSMAN, F; TAILLEFER, M.F; SIBILIA, J. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 34, n. 1, p. 40-44, 2008.

FARIA, N.R; LOURENÇO, J; CERQUEIRA, E. M; LIMA, M.M; PYBUS, O; ALCANTARA, L.C.J. Epidemiology of chikungunya virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLoS currents**, v. 8, 2016.

FELDMANN, M; BRENNAN, F.M; MAINI, R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. **Annual review of immunology**, v. 14, n. 1, p. 397-440, 1996.

FIGUEIREDO, G. C., TAVARES-NET, J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. *Rev. bras. ortop*, v. 36, n. 11/12, p. 407-411, 2001.

FITZPATRICK, F.A.; STRINGFELLOW, D.A. Virus and interferon effects on cellular prostaglandin biosynthesis. **The Journal of Immunology**, v. 125, n. 1, p. 431-437, 1980.

GANU, M.A.; GANU, A.S. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. **J Assoc Physicians India**, v. 59, n. 2, p. 83-86, 2011.

GASQUE, P; BANDJEE, M.C; REYES, M.M; VIASUS, D. Chikungunya pathogenesis: from the clinics to the bench. **The Journal of infectious diseases**, v. 214, n. suppl_5, p. S446-S448, 2016.

GAURI, L.A; THANED, A; FATIMA, Q; YADAV, H; SINGH, A; JAIPAL, H.P; CHAUDHARY, A. Clinical Spectrum of Chikungunya in Bikaner (North Western India) in 2006 and Follow up of Patients for Five Years. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 64, n. 3, p. 22-25, 2016.

GAY, N; ROUSSET, D; HUC, P; MATHEUS, S; LEDRANS, M; ROSINE, J; CASSADOU, S; NÖEL, H. Seroprevalence of Asian lineage chikungunya virus infection on Saint Martin Island, 7 months after the 2013 emergence. **The**

American journal of tropical medicine and hygiene, v. 94, n. 2, p. 393-396, 2016.

GÉRARDIN, P; GUERNIER, V; PERRAU, J; FIANU, A; LE ROUX, K; GRIVARD, P; MICHAULT, A; DE LAMBALLERIE, X; FLAHAULT, A; FAVIER, F. Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. **BMC infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 99, 2008.

GÉRARDIN, P; BARAU, G; MICHAULT, A; BINTNER, M; RANDRIANAIVO, H; CHOKER, G; LENGLET, Y; TOURET, Y; BOUVERET, A; GRIVARD, P; LE ROUX, K; BLANC, S; SCHUFFERNECKER, I. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. **PLoS medicine**, v. 5, n. 3, p. e60, 2008.

GÉRARDIN, P; FIANU, A; MICHAULT, A; MUSSARD, C; BOUSSAÏD, K; ROLOT, O; GRIVARD, P; KASSAB, S; BOUQUILLARD, E; BORGHERINI, G; GAÛZÈRE, B.A; MALVY, D; BRÉART, G; FAVIER, F. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis research & therapy**, v. 15, n. 1, p. R9, 2013.

GOELDNER, I; SKARE, T; REASON, I.T.M; UTYIAMA, S.R.R. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.

GÓMEZ, B.V.M.; RODRIGUEZ, G.H. Guidelines for the clinical management of the disease produced by the Chikungunya virus. **Rev Salud Pública Parag**, ;5:40–61.29, 2015.

GOMPERTZ, M.M ; BARTHEL, E.M; VERGARA, C.M; JARPA, E.M. Fiebre de Chikungunya: reporte de tres casos del Hospital Naval Almirante Nef. **Rev. chil. reumatol**, v. 31, n. 4, p. 234-238, 2015.

GROSKREUTZ, D.J; MONICK, M.M; BABOR, E.C; NYUNOYA, T; VARGA, S.M; LOOK, D.C; HUNNINGHAKE, G.W. Cigarette smoke alters respiratory syncytial virus-induced apoptosis and replication. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 41, n. 2, p. 189-198, 2009.

HELLMANN, D.B.; STONE, J.H. Arthritis & musculoskeletal disorders. In: TIERNEY, L. M. *et al. Curr Med Diag Treat*. 43. ed. New York: McGraw-Hill, p. 797-825, 2004.

HOARAU, J.J; JAFFAR BANDJEE, M.C; KREJBICH TROTOT, P; DAS, T; LI-PAT-YUEG, G; DASSA, B; DENIZOT, M; GUICHARD, E; RIBERA, A; HENNI, T; TALLET, F; MOITON, M.P; GAUZÈRE, B.A; JAFFAR BANDJEE, Z; MORBIDELLI, P; MARTIGNY, G; JOLIVET, M; GAY, F; GRANDADAM, M; TOLOU, H; VIEILLARD, V; DEBRÉ, P; AUTRAN, B; GASQUE, P. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. **The Journal of Immunology**, p. ji_0900255, 2010.

HUA, C; COMBE, B. Chikungunya virus-associated disease. **Current rheumatology reports**, v. 19, n. 11, p. 69, 2017.

HUITS, R; DE KORT, J; VAN DEN BERG, R; CHONG, L; TSOUMANIS, A; EGGERMONT, K; BARTHOLOMEËUSEN, K; ARIËN, K.K; JACOBS, J; VAN ESBROECK, M; BOTTIEAU, E; CNOPS, L. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0196630, 2018.

HUNT, L; HENSOR, E.M; NAM, J; BURSKA, A.N; PARMAR, R; EMERY, P; PONCHEL, F. T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals. **Annals of the rheumatic diseases**, p. annrheumdis-2015-207991, 2015.

IMAI, K; NAKAYAMA, E; MAEDA, T; MIKITA, K; KOBAYASHI, Y; MITARAI, A; HONMA, Y; MIYAKE, S; KAKU, K; MIYAHIRA, Y; KAWANA, A. Chikungunya fever in Japan imported from the Caribbean Islands. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 69, n. 2, p. 151-153, 2016.

JAIN, M; SAMUELS, J. Musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of rheumatic disease. **Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases**, v. 68, n. 3, p. 183, 2010.

JANEWAY JR, C.A.; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. **Annual review of immunology**, v. 20, n. 1, p. 197-216, 2002.

JAVELLE, E; RIBERA, A; DEGASNE, I; GAÜZÈRE, B.A; MARIMOUTOU, C; SIMON, F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.

KLARES, L; CATRINA, A.I; PAGET S. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, 373 (9664) , pp. 659-672, 2009.

KLARESKOG, L; STOLT, P; LUNDBERG, K; KÄLLBERG, H; BENGTSSON, C; GRUNEWALD, J; RÖNNELID, J; HARRIS, H.E; ULFGREN, A.K; RANTAPÄÄ-GAHLQVIST, S; EKLUND, A; PADYUKOV, L; ALFREDSSON, L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 54, n. 1, p. 38-46, 2006.

KOSINSKI, M. KUJAWSK, S.C; MARTIN, R; WANKE, L.A;BUATTI, M.C; WARE JR, J.E; PERFETTO, E.M. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. **American Journal of Managed Care**, v. 8, n. 3, p. 231-242, 2002.

KRUTIKOV, M; MANSON, J. Chikungunya virus infection: an update on joint manifestations and management. **Rambam Maimonides medical journal**, v. 7, n. 4, 2016.

KULKARNI, S.P; GANU, M; JAYAWANT, P; THANAPATI, S; GANU, A; TRIPATHY, A.S. Regulatory T cells and IL-10 as modulators of chikungunya disease outcome: a preliminary study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, n. 12, p. 2475-2481, 2017.

KUNO, G. Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. **Reviews in medical virology**, v. 11, n. 3, p. 165-190, 2001.

LABADIE, K. LARCHER, T ; JOUBERT, C ; MANNIOUI, A ; DELACHE, B ; BROCHARD , P ; GUIGAND, L ; DUBREIL, L ; LEBON, P ; VERRIER, B; DE LAMBALLERIE, X ; SUHRBIER, A; CHEREL, Y ; LE GRAND, R ; ROQUES, P. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894-906, 2010.

LANCIOTTI, R; KOSOY, O.L; LAVEN, J.J; PANELLA, A.J; VELEZ, J.L; LAMBER, A.J; CAMPBELL, G.L. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 5, p. 764, 2007.

LAMBOURNE, J.; KRUTIKOV, M.; MANSON, J. OP0302 The Current Chikungunya Epidemic–Useful Information for Rheumatologists, 74:187, 2015.

LATIN AMERICAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATIONS OF THE PAN-AMERICAN LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY (PANLAR) AND THE GRUPO LATINOAMERICANO DE ESTUDIO DE ARTRITIS REUMATOIDE (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 45, n. suppl_2, p. ii7-ii22, 2006.

LEE, D. M; WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, 358 (9285) , pp. 903-911, 2001.

LEPARC-GOFFART, I; NOUGAIREDE, A; CASSADOU, S; PRAT, C; DE LAMBALLERIE, X. Chikungunya in the Americas. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 514, 2014.

LUM, F.M; NG, L.F. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral research**, v. 120, p. 165-174, 2015.

LUNDSTRÖM, E; KÄLLBERG, H; ALFREDSSON, L; KLARESKOG, L; PADYUKOV, L. Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti–citrullinated protein antibody–positive rheumatoid

arthritis: all alleles are important. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 60, n. 6, p. 1597-1603, 2009.

MADARIAGA, M; TICONA, E; RESURRECCION, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 91-98, 2016.

MAJITHIA, V; GERACI, S.A. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. **The American journal of medicine**, v. 120, n. 11, p. 936-939, 2007.

MAJKA, D.S; DEANE, K.D; PARRISH, L.A; LAZAR, A.A; BARÓN, A.E; WALKER, C.W; RUBERTONE, M.V; GUILLILAND, W.R; NORRIS, J.M; HOLERS, V.M. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 67(6), 801–807, 2008.

MALVY, D; EZZEDINE, K; MAMANI-MATSUDA, M; AUTRAN, B; TOLOU, H; RECEVEUR, M.C; PISTONE, T; RAMBERT, J; MOYNET, D; MOSSALAYI, D. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. **BMC infectious diseases**, v. 9, n. 1, p. 200, 2009.

MANIMUNDA, S.P; VIJAYACHARI, P; UPPOOR, R; SUGUNAN, A.P ; SINGH, S.S ; RAI, S.K ; SUDEEP, A.B ; MURUGANANDAM, N ; CHAITANYA, I.K ; GURUPRASAD, D.R. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 6, p. 392-399, 2010.

MARDEKIAN, S.K.; ROBERTS, A.L. Diagnostic options and challenges for dengue and chikungunya viruses. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

MARIMOUTOU, C; VIVIER, E; OLIVER, M; BOUTIN, J.P; SIMON, F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. **Medicine**, v. 91, n. 4, p. 212-219, 2012.

MARQUES, C; CAVALCANTI, N; LUNA, M; TOCHE, P; ANDRADE, C; DANTAS, A; RANZOLIN, A; ROCHA JR, L; FREIRE, E; CARDOSO, P; VILAR, K; PEREIRA, M; RÊGO, M; PITTA, M; DUARTE, A. Chikungunya fever outbreak in Brazil: preliminary assessment in a cohort of patients with rheumatological manifestations. **Arthritis Rheumatol**, 68 (suppl 10) , 2016.

MARQUES NETO, J.F; GONÇALVES, E.T; LANGER, L.F.O.B; CUNHA, M.F.L; RADOMINSKI, S; DE OLIVEIRA, S.M; CURY, S.E; MEDEIROS, F; SAMPAIO, G.C. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Rev. bras. reumatol**, p. 169-73, 1993.

MARQUES, C.D.L; DUARTE; A.L.B.P; RANZOLIN, A; DANTAS, A; CAVALCANTI, N.G; GONÇALVES, R.S.G; ROCHA JR, L.F; VALADARES, L.D.A; MELO, A.K.G;

FREIRE, E.A.M; TEIXEIRA, R; BEZERRA NETO, F.A; MEDEIROS, M.M.C; DE CARVALHO, J.F; SANTOS, M.S.F; ÓCEA; R.A.L.C; LEVY, R.A; DE ANDRADE, C.A.F; PINHEIRO, G.R.C; ABREU, M.M; VERZTMAN, J.F; MERENLENDER, S; RIBEIRO, S.L.E; DA COSTA, I.P; PILEGGI, G; TREVISANI, V.F.M; LOPER, M.I.B; BRITO, C; FIGUEIREDO, E; QUEIROGA, F; FEITOSA, T; TENÓRIO, A.S; DE SIQUEIRA, G.R; PAIVA, R; VASCONCELOS, J.T.S; CHIRSTOPOULOS, G. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1–Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 421-437, 2017.

MARQUES, C.D.L; DUARTE; A.L.B.P; RANZOLIN, A; DANTAS, A; CAVALCANTI, N.G; GONÇALVES, R.S.G; ROCHA JR, L.F; VALADARES, L.D.A; MELO, A.K.G; FREIRE, E.A.M; TEIXEIRA, R; BEZERRA NETO, F.A; MEDEIROS, M.M.C; DE CARVALHO, J.F; SANTOS, M.S.F; ÓCEA; R.A.L.C; LEVY, R.A; DE ANDRADE, C.A.F; PINHEIRO, G.R.C; ABREU, M.M; VERZTMAN, J.F; MERENLENDER, S; RIBEIRO, S.L.E; DA COSTA, I.P; PILEGGI, G; TREVISANI, V.F.M; LOPER, M.I.B; BRITO, C; FIGUEIREDO, E; QUEIROGA, F; FEITOSA, T; TENÓRIO, A.S; DE SIQUEIRA, G.R; PAIVA, R; VASCONCELOS, J.T.S; CHIRSTOPOULOS, G. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2–Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 438-451, 2017.

MATHEW, A. J ; GOYAL, V ; GEORGE, L ; THEKKEMURIYIL, D.V ; JAYAKUMAR, B ; CHOPRA, A ; TRIVANDRUM CORPCORD STUDY GROUP. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. **International journal of clinical practice**, v. 65, n. 12, p. 1306-1312, 2011.

MCGRATH-MORROW, S; RANGASAMY, T; CHO, C; SUSSAN, T; NEPTUNE, E; WISE, R; TUDER, R.M; BISWAL, R. Impaired lung homeostasis in neonatal mice exposed to cigarette smoke. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 38, n. 4, p. 393-400, 2008.

MCINNES, I.B.; O'DELL, J.R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 69, n. 11, p. 1898-1906, 2010.

MEJÍA, C.R.; LOPEZ-VELEZ, R. Tropical arthritogenic alphaviruses. **Reumatologia clinica**, 2018.

MICHOU, L; RAT, A.C; LASBLEIZ, S; BARDIN, T; CORNÉLIS, F. Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. **The Journal of rheumatology**, v. 35, n. 5, p. 790-796, 2008.

MINER, J.J; AW-YEANG, H.X; FOX, J.M; TAFFNER, S; MALKOVA, O.N; OH, S.T; KIM, A.H.J; DIAMOND, M.S; LENSCHOW, D.J; YOKOYAMA, W.M. Brief report: chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. **Arthritis & rheumatology**, v. 67, n. 5, p. 1214-1220, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. Preparação e resposta à introdução do Vírus Chikungunya no Brasil: baseado no livro Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. Febre de chikungunya. 2015.

MIYARA, M; SAKAGUCHI, S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. **Trends in molecular medicine**, v. 13, n. 3, p. 108-116, 2007

MOGAMI, R; DE ALMEIRA VIEIRA, A; JUNGUEIRA FILHO, E.A; LOPES, A.J Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 45, n. 1, p. 43-44, 2017.

MONTERO, A. Febre chikungunya-Una nueva amenaza global. **Medicina clínica**, v. 145, n. 3, p. 118-123, 2015.

MORO, M. L.; GRILLI, E; CORVETTA, A; SILVI, G; ANGELINI, R; MASCELLA, F; MISEROCCHI, F; SAMBO, P; FINARELLI, A.C; SAMBRI, V; GAGLIOTTI, C; MASSIMILIANE, E; MATTIVI, A; PIERRO, A.M; MACINI, P; STUDY GROUP “INFEZIONI DA CHIKUNGUNYA IN EMILIA-ROMAGNA”. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 165-172, 2012.

MOTA, L.M.H; DOS SANTOS NETO, L.L; BURLINGAME, R; MÉNARD, H; LAURINDO, I.M. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 375-380, 2010.

MOTA, L.M.H; CRUZ, B.A; BRENOL, C.V; PEREIRA, I.A;FRONZA L.S.R; BERTOLO, M.B; DE FREITAS, M.V.C; DA SILVA, N.A; LOUZADA-JÚNIOR, P; GIORGI, R.D.N; LIMA, R.A.C; PINHEIRO, G.R.C. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 207-219, 2011.

NAKAYA, H; GARDNER, J; POO, Y.S; MAJOR, L; PULENDRAN, B; SUHRBIER, A. Gene profiling of Chikungunya virus arthritis in a mouse model reveals significant overlap with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 11, p. 3553-3563, 2012.

NARAZAKI, M; TANAKA, T; KISHIMOTO, T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. **Expert review of clinical immunology**, v. 13, n. 6, p. 535-551, 2017.

NARSIMULU, G; PRABHU, N. Post-chikungunya chronic arthritis. *J Assoc Physicians India*, v. 59, p. 81, 2011.

NIELEN, M.M.J; VAN SCHAARDENBURG, D; REESINK, H.W; VAN DE STADT, R.T; VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I.E; DE KONING, M.H; HABIBUW, M.R; VANDENBROUCKE, J.P; DIJKMANS B.A; . Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 2, p. 380-386, 2004.

NISHIMURA, K; SUGIYAMA, D; KIGATA, Y; NAKAZAWA, T; KAWANO, S; SAIGO, K; MORINOBU, A; KOSHIBA, M; KUNTZ, K.M; KAMAE, I; KUMAGAI, S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. **Annals of internal medicine**, v. 146, n. 11, p. 797-808, 2007.

NORET, M. HERRERO, L; RULLI, N; ROLPH, M; SMITH, P.N; LI, R.W; ROQUES, P; GRAS, G; MAHALINGAM, S. Interleukin 6, RANKL, and Osteoprotegerin Expression by Chikungunya Virus-Infected Human Osteoblasts. **The Journal of infectious diseases**, v. 206, n. 3, p. 455-457, 2012.

PANNING, M; GRYWNA, K; VAN ESBROECK, M; EMMERICH, P; DROSTEN, C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 3, p. 416, 2008.

PAZMANY, L. Do NK cells regulate human autoimmunity?. **Cytokine**, v. 32, n. 2, p. 76-80, 2005.

PETITDEMANGE, C ; BECQUART, P ; WALQUIER, N ; BÉZIAT, V ; DEBRÉ, P ; LERPY, E.M. Unconventional repertoire profile is imprinted during acute chikungunya infection for natural killer cells polarization toward cytotoxicity. **PLoS pathogens**, v. 7, n. 9, p. e1002268, 2011.

PIALOUX, G; GAÜZÈRE, B.A; JAURÉGUIBERRY, S ; STROBEL, M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 5, p. 319-327, 2007.

Portal de Periódicos Fiocruz. 2015.

PRAT, C.M; FLUSIN, O; PANELLA, A; TENEBRAY, B; LANCIOTTI, R; LEPARGOFFART, I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 12, p. 2129, 2014.

PRINCE, H.E; SEATON, B.L; MATUD, J.L; BATTERMAN, H.J. Chikungunya virus RNA and antibody testing at a national reference laboratory since emergence of Chikungunya in the Americas. **Clinical and Vaccine Immunology**, p. CVI. 00720-14, 2014.

QUEYRIAUX, B; SIMON, F; GRANDADAM, M; MICHEL, R; TOLOU, H; BOUTIN, J.P. Clinical burden of chikungunya virus infection. **The Lancet infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 2-3, 2008.

RAAD, J. J; RINCONES, W.S; MARTÍNEZ, A. S; HERNÁNDEZ, A.S; ESTRADA, Y. F; PARODY, A; RAMÍREZ, J.L.B; ROSERO, A.S; CHAR, J.J. Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 23, n. 3, p. 170-176, 2016.

RAAD, J.J; ROSERO, A.S; MARTÍNEZ, J.V; PARODY, A; RAAD, R. J; TOVAR, D.C; LÓPEZ, P.C; RAMÍREZ, M.G; MAGDANIEL, J.B; CELEDÓN, L.A. Immunological response of a population from the Caribbean region of Colombia infected with the chikungunya virus. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 23, n. 2, p. 85-91, 2016.

RAHIM, A.A ; THEKKEKARA, R.J ; BINA, T ; PAUL B.J. Disability with persistent pain following an epidemic of chikungunya in rural South India. **The Journal of rheumatology**, p. jrheum. 141609, 2016.

RASHAD, A.A; MAHALINGAM, S; KELLER, P.A. Chikungunya virus: emerging targets and new opportunities for medicinal chemistry. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1147-1166, 2013.

RAZA, K; BREESE, M; NIGHTNGALE, P; KUMAR, K; POTTER, T; CARRUTHERS, D.M; SITUNAYAKE, D; GORDON, C; BUCKLEY, C.D; SALMON, M; KITAS, G.D. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 231-238, 2005.

RENAUDINEAU, Y; JAMIN, C; SARAUX, A; YOUINOU, P. Rheumatoid factor on a daily basis. **Autoimmunity**, v. 38, n. 1, p. 11-16, 2005.

RIANTHAVORN, P; WUTTIRATTANAKOWIT, N; PRIANANTATHAVORN, K; LIMPAPHAYON, N; THEAMBOONLERS, A; POOVORAWAN, Y. Evaluation of a rapid assay for detection of IgM antibodies to chikungunya. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 41, n. 1, p. 92, 2010.

RODRIGUEZ-MORALES, A.J; GIL-RESTREPO, A.F; RAMÍREZ-JARAMILLO, V; MONTOYA-ARIAS, C.P; ACEVEDO-MENDONZA, W.F; BEDOYA-ARIAS, J.E; CHICA-QUINTERO, L.A; MURILLO-GARCÍA, D.R; GARCÍA-ROBLEDO, J.E; CASTRILLÓN-SPITIA, J.D; LONDOÑO, J.J; BEDOYA-RENDÓN, H.D; CÁRDENAS-PÉREZ, J.J; CARDONA-OSPINA, J.A; LAGOS-GRISALES, G.J. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. **F1000Research**, v. 5, 2016.

RODRÍGUEZ-MORALES, A.J; CARDONA-OSPINA, J.A; URBANO-GARZÓN, S; HURTADO-ZAPATA, J.S. Prevalence of post-chikungunya infection chronic

inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis care & research**, v. 68, n. 12, p. 1849-1858, 2016.

ROSARIO, V; MUNOZ-LOUIS, R; VALDEZ, T; ADAMES, S; MEDRANO, J; PAULINO, I; PAULA, J; ALBA-FÉRIZ, R. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 7, p. 1285-1287, 2015.

ROUGERON, V ; SAM, I.C ; CARON, M ; NKOGHE, D ; LEROY, E ; ROQUES, P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal of clinical Virology**, v. 64, p. 144-152, 2015.

SACK, K.E.; FYE, K.H. Doenças reumáticas. *Imunologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 353-70, 2000.

SAM I.C; AbuBakar S. Chikungunya virus infection. **Med J Malaysia**. 61:264–9, 2006.

SCHILTE, C ; STAIKOWSKY, F; COUDERC, T ; MADEC, Y ; CARPENTIER, R ; KASSAB, S ; ALBERT, M.L ; LECUIT, M ; MICHAULT, A. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 2013.

SCOTT, D.L ; WOLFE, F ; HUIZINGA, T.W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, 376 (9746): 1094-108, 2010.

SCHOELS, M; WONG, J; SCOTT, D.L; ZINK, A; RICHARDS, P; LANDEWÉ, R; SMOLEN, J.S; ALETAHA, D. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, p. annrheumdis126714, 2010.

SCHUFFENECKER, I; ITELMAN, I; MICHAULT, A; MURRI, S; FRANGEUL, L; VANEY, M.C; LAVENIR, R; PARDIGON, N; REYNES, J.M; PETTINELLI, F; BISCORNET L; DIANCOURT, L; MICHEL, S; DUQUERROY, S; GUIGON, G; FRENKIEL, M.P; BRÉHIN, A.C; CUBITO, N; DESPRÈS, P; KUNST, F; REY, F.A; ZELLER, H; BRISSE, S. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. **PLoS medicine**, v. 3, n. 7, p. e263, 2006.

Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2018.

SEPÚLVEDA-DELGADO, J; VERA-LASTRA, O.L; TRUJILLO-MURILLO, K; CANSECO-ÁVILA, L.M; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, R.A; GÓMEZ-CRUZ, O; LUGO-TRAMPE, A; FERNANDÉZ-SALAS, I; DANIZ-LOZANO, R; CONTRERAS-CONTRERAS, A; MENDONZA-TORRES, A; DOMÍNGUEZ-ARREVILLAGA, S; MENA-VELA, B.A; OCAÑA-SIBILLA, M; RAMÍREZ-VALDESPINO, J.C; JARA, L.J. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may

be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. **Clinical rheumatology**, v. 36, n. 3, p. 695-699, 2017.

SHARMA, S.K; JAIN, S. Chikungunya: A rheumatologist's perspective. **International journal of rheumatic diseases**, v. 21, n. 3, p. 584-601, 2018.

SILMAN, A.J; PEARSON, J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis research & therapy**, v. 4, n. 3, p. S265, 2002.

SIMMONS, M; MYERS, T; GUEVARA, C; JUNGKIND, D; WILLIAMS, M; HOUNG, H.S. Development and validation of a quantitative, one-step, multiplex, real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of dengue and chikungunya viruses. **Journal of clinical microbiology**, v. 54, n. 7, p. 1766-1773, 2016.

SIMON, F; JAVELLE, E; OLIVER, M; LEPARC-GOFFART, I; MARIMOUTOU, C. Chikungunya Virus Infection. **Current Infectious Disease Reports**, 13:218-228, 2011.

SIMON, F; JAVELLE, E; CABIE, A; BOUQUILLARD, E; TROISGROS, O; GENTILI, G; LEPARC-GOFFART, I; HOEN, B; GANDJBAKHCH, F; RENECORAIL, P; FRANCO, J.M; CAUMES, E; COMBE, B; POIRAUDEAU, S; GANETROPLENT, F; DJOSSOU, F; SCHAERVERBEKE, T; CRIQUET-HAYOT, A; CARRERE, P; MALVY, D; GAILLARD, P; WENDLINF, D; SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Med Mal Infect**, v. 45, n. 7, p. 243-63, 2015.

SISSOKO, D; MALVY, D; EZZEDINE, K; RENAULT, P; MOSCETTI, F; LEDRANS, M; PIERRE, V. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 2009.

SISSOKO, D; EZZEDINE, K; MOENDANDZÉ, A; GIRY, C; RENAULT, P; MALVY, D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005–2006. **Tropical Medicine & International Health**, v. 15, n. 5, p. 600-607, 2010.

SOKKA, T; TOLOZA, S; CUTOLO, M; KAUTIAINEN, H; MAKINEN, H; GOGUS, F; SKAKIC, V; BADSHA, H; PEETS, T; BARANAUSKAITE, A; HÉHER, P; UJFALUSSY, I; SKOPOULI, F.N; MAVROMMATI, M; ATEN, R; POHL, C; SIBILIA, J; STANCATI, A; SALAFFI, F; ROMANOVISK, W; ZAROWNY-WIERZBINSKA, D; HENROHN, D; BRESNIHAN, B; MINNOCK, P; KNUDSEN, L.S; JACOBS, J.W; CALVO-ALEN, J; LAZOVSKIS, J; PINHEIRO, G.R; KARATEEV, D; ANDERSONE, D; REXHEPI, S; YAZICI, W; PINCUS, T; QUEST-RA GROUP. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. **Arthritis research & therapy**, v. 11, n. 1, p. R7, 2009.

SOKOLOVE, J; STRAND, V. Rheumatoid arthritis classification criteria. **Bull NYU Hosp Jt Dis**, v. 68, n. 3, p. 232-238, 2010.

SOUMAHORO, M.K; GÉRADIN, P; BOËLLE, P.Y; PERRAU, J; FIANU, A; POUCHOT, J; MALVY, D; FLAHAULT, A; FAVIER, F; HANSLIK, T. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 4, n. 11, p. e7800, 2009.

SUHRBIER, A; JAFFAR-BANDJEE, M.C; GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 7, p. 420, 2012.

SUTARIA, R.B; AMARAL, Jose K; SCHOEN, R.T. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. **Current opinion in rheumatology**, v. 30, n. 3, p. 256-263, 2018.

TANAY, A. Chikungunya fever presenting as a systemic disease with fever. Arthritis and rash: Our experience in Israel. **Isr Med Assoc J**, v. 18, n. 3-4, p. 162-163, 2016.

TANAY, A. Chikungunya virus and autoimmunity. **Current Opinion in Rheumatology**. 29(4):389–393, 2017.

TEHLIRIAN, C.V ; BATHON, J.M. Rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory manifestations. **Primer on the Rheumatic Diseases: Thirteenth Edition**, pp. 114-121, 2008.

TEO, T.H; HER, Z; TAN, J.J; LUM, F.M; LEE, W.W; CHAN, Y.H; ONG, R.Y; KAN, Y.W; LEPARC-GOFFART, I; GALLIAN, P; RÉNIA, L; DE LAMBALLERIE, X; NG, L.F. Caribbean and La Reunion Chikungunya virus isolates differ in their capacity to induce pro-inflammatory Th1 and NK cell responses and acute joint pathology. **Journal of virology**, p. JVI. 00909-15, 2015.

THANAPATI, S; GANU, M; GIRI, P; KULKARNI, S; SHARMA, M; BABAR, P; GANU, A; TRIPATHY, A.S. Impaired NK cell functionality and increased TNF- α production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis. **Human immunology**, v. 78, n. 4, p. 370-374, 2017.

THIBERVILLE, S.D; BOISSON, V; GAUDART, ; SIMON, F; FLAHAULT, A; DE LAMBALLERIE, X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 1, p. e2004, 2013.

TOUSSIROT, E; ROUDIER, J. Epstein–Barr virus in autoimmune diseases. **Best practice & research Clinical rheumatology**, v. 22, n. 5, p. 883-896, 2008.

TSETSARKIN, K.A; VANLANDINGHAM, D.L; MCGEE, C.E; HIGGS, S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS pathogens**, v. 3, n. 12, p. e201, 2007.

VAN AALST, M; NELEN, C.M; GOORHUIS, A; STIJNIS, C; GROBUSCH, M.P. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. **Travel medicine and infectious disease**, v. 15, p. 8-22, 2017

VAN GENDEREN, F. T; KRISHNADATH, I; SNO, R; GRUNBERG, M.G; ZIJLMANS, W; ADHIN, M. First chikungunya outbreak in Suriname; clinical and epidemiological features. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 4, p. e0004625, 2016.

VAN VOLLENHOVEN, R.F. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye.. **BMC medicine**, v. 7, n. 1, p. 12, 2009.

VANDER CRUYSSSEN, B; HOFFMAN, I.E; ZMIERCZAK, H; VAN DEN BERGHE, M; KRUITHOF, E; DE RYCKE, L; MIELANTS, H; VEYS, E.M; BAETEN, D; DE KEYSER, F. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 64, n. 8, p. 1145-1149, 2005.

VISSER, H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 1, p. 55-72, 2005.

VITTECOQ, O; POUPLIN, S; KRZANOWSKA, K; JOUEN-BEADES, F; MENARD, J.F; GAYET, A; DARAGON, A; TRON, F; LE LOET, X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. **Rheumatology**, v. 42, n. 8, p. 939-946, 2003.

VOSSENAAR, E.R; SMEETS, T.J; KRAAN, M.C; RAATS, J.M; VAN VENROOIJ, W.J; TAK, P.P. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 11, p. 3485-3494, 2004.

WATZL, C; LONG, E.O. Signal transduction during activation and inhibition of natural killer cells. **Current protocols in immunology**, v. 90, n. 1, p. 11.9 B. 1-11.9 B. 17, 2010.

WAUQUIER, N; BECQUART, P; NKOGHE, D; PADILLA,C; NDJOYI-MBIGUINO, A; LEROY, E.M. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 1, p. 115-123, 2011.

WAYMOUTH, H.E; ZOUTMAN, D.E; TOWHEED, T.E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, p. 273-278, 2013.

WEAVER, S, C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231-1239, 2015.

WIN, M.K; CHOW, A; DIMATATAC, F; GO, C.J; LEO, Y.S. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. **Journal of Clinical Virology**, v. 49, n. 2, p. 111-114, 2010.

WOOLF, A.D. History and physical examination. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, 17 (3) , pp. 381-402, 2003.

YASEEN, H.M; SIMON, F; DEPARIS, X; MARIMOUTOU, C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 15, n. 1, p. 249, 2014.

YOOD, R.A. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis G. **Guidelines for the management of rheumatoid arthritis**, 2002.

ZHUKOV, O.S; ABOLHOSN, R.W; RIVERA, J.G; NIXON, M.L; LAGIER, R.J; PRINCE, H.W; BATTERMAN; H.J; NAIDES, S.J. Chaperonin Protein 14-3-3beta, Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, and Rheumatoid Factor in the Differential Diagnosis of Chikungunya Arthritis Versus Rheumatoid Arthritis: abstract Number: 2032. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, p. 2413-2414, 2015.

APÊNDICE 1

| | |
|---|--|
| 1. Nome do artigo | |
| 2. Tipo de desenho de estudo | |
| DADOS BIBLIOMÉTRICOS | |
| 3. Fonte | |
| 4. Acesso ao trabalho completo | |
| 5. Ano da publicação | |
| 6. País | |
| 7. Número de casos no artigo | |
| 8. Língua | |
| DADOS GERAIS | |
| 9. Idade (em anos) | |
| 10. Sexo | |
| 11. Procedência | |
| 12. Antecedentes Patológicos | |
| QUADRO CLÍNICO INICIAL | |
| 13. Sugestivo de chikungunya | |
| MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS | |

| | |
|---|--|
| 14. Sorologia, técnicas moleculares (RT-PCR) e isolamento viral | |
| EXAMES COMPLEMENTARES | |
| 15. PCR (Proteína C reativa) | |
| 16. VHS (Velocidade de Hemossedimentação) | |
| 17. Alterações hematológicas | |
| MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE | |
| 18. Fator Reumatóide | |
| 19. Anti-CCP | |
| EXAMES DE IMAGEM | |
| 20. Erosão articular | |
| EVOLUÇÃO | |
| 21. Evolução para artropatia crônica | |
| 22. Poliartrite simétrica | |
| 23. Principais articulações acometidas | |
| 24. Rigidez matinal | |
| 25. Limitação de atividades diárias | |

| TRATAMENTO | |
|--|--|
| 26. Realização de tratamento para a artropatia | |

APÊNDICE 2

| | Autor(es) | Título | Revista/Data da publicação |
|----|--|--|---|
| 1. | Huits R, De Kort J, Van Den Berg R, Luis Chong, Tsoumanis A, Eggermont K, Bartholomeeusen K, Arie KK, Jacobs J, Esbroeck MV, Bottieau ¹ E, Cnops L. | Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. | PLOS ONE/ Abril 2018 |
| 2. | Delgado-Enciso I, Paz-Michel B, Melnikov V, Guzman-Esquecivel J, Espinoza-Gomez F, Soriano-Hernandez AD, Rodriguez-Sanchez IP, Martinez-Fierro ML, Ceja-Espiritu G, Olmedo-Buenrostro BA, Galvan-Salazar HR, Delgado-Enciso OG, Delgado-Enciso J, Lopez-Lemus UA, Montes-Galdino DA. | Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection. | Experimental and Therapeutic Medicine/ Março 2018 |
| 3. | Kulkarni SP, Ganu M, Jayawant P, Thanapati S, Ganu A, Tripathy AS. | Regulatory T cells and IL-10 as modulators of chikungunya disease outcome: a preliminary study. | Eur J Clin Microbiol Infect Dis/ Agosto 2017 |
| 4. | Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, Favier F, Simon F, Flipo R. | Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up. | Joint Bone Spine/ Fevereiro 2017 |
| 5. | Thanapati S, Ganu M, Giri P, Kulkarni S, Sharma M, Babar P, Ganu A, Tripathy AS. | Impaired NK cell functionality and increased TNF- α production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis. | Human Immunology/ Fevereiro 2017 |
| 6. | Raad JJ, Rosero AS, Martínez JV, Parody A, Raad RJ, Tovar DC, López | Immunological response of a | Revista Colombiana de Reumatología/ |

| | | | |
|-----|--|---|--|
| | PC, Ramírez MG, Magdaniel JB, Celedón LA. | population from the Caribbean region of Colombia infected with the chikungunya virus. | Setembro 2016 |
| 7. | Sepúlveda-Delgado J, Vera-Lastra OL, Trujillo-Murillo K, Canseco-Ávila LM, Sánchez-González RA, Gómez-Cruz O, Lugo-Trampe A, Fernández-Salas I, Danis-Lozano R, Contreras-Contreras A, Mendoza-Torres A, Domínguez-Arrevillaga S, Mena-Vela BA, Ocaña-Sibilla M, Ramirez-Valdespino JC, Jara LJ. | Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. | Clin Rheumatol/ Setembro 2016 |
| 8. | Raad JJ, Rincones WS, Martínez AS, Hernández AS, Estrada YF, Parody A, Ramírez JLB, Rosero AS, Char JJ e colaboradores. | Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. | Revista Colombiana de Reumatología/ Agosto 2016 |
| 9. | Gauri LA, Thaned A, Fatima Q, Yadav H, Singh A, Jaipal HP, Chaudhary A. | Clinical Spectrum of Chikungunya in Bikaner (North Western India) in 2006 and Follow up of Patients for Five Years. | Journal of The Association of Physicians of India/ Março 2016 |
| 10. | Miner JJ, Aw-Yeang H, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, Kim AHJ, Diamond MS, Lenschow D, Yokoyama JWM. | Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. | Arthritis Rheumatol./ Maio 2015 |
| 11. | Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B, Marimoutou C, Simon F. | Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. | PLOS Neglected Tropical Diseases/ Março 2015 |
| 12. | Gompertz M, Barthel E, Vergara C, Jarpa E. | Fiebre de Chikungunya. Reporte de tres casos del Hospital Naval Almirante Nef. | Rev. Chil. Reumatol./ 2015 |

APÊNDICE 3

| Referência | Justificativa |
|---|---|
| Sutariaa RB, Amaralb JK, Schoena RT. <i>Emergence and treatment of chikungunya arthritis</i> . Curr Opin Rheumatol. 2018 May; 30:256–263. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Amaral JK, Schoen RT. <i>A Case Report of Chikungunya Fever, Rheumatoid Arthritis, and Felty's Syndrome</i> . Rheumatol Ther. 2018 Jun; Vol 5, Issue 1, pp 293-301. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Mejía CR, López-Vélez R. <i>Tropical Arthritogenic Alphaviruses</i> . Reumatol Clin. 2018 Mar; 4(2):97–105. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Sharma SK, Jain S. <i>Chikungunya: A rheumatologist's perspective</i> . Int J Rheum Dis. 2018 Mar; 21(3):584-601. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT. <i>Treatment of chronic chikungunya arthritis with methotrexate: a systematic review</i> . Arthritis Care Res. 2018 Jan; doi:10.1002/acr.23519. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Hassantoufighi A, Ward I, Higgs J. <i>Ultrasonographic Evidence of Persistent Synovitis in a Chikungunya-Infected Service Member</i> . Military Medicine. 2017 Nov/Dec; Vol. 182. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Jayamali WD, Herath HMMTB, Kulatunga A. <i>A young female presenting with unilateral sacroiliitis following dengue virus infection: a case report</i> . J Med Case Rep. 2017 Nov; 11(1):307. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Hua1 C, Combe1 B. <i>Chikungunya Virus-Associated Disease</i> . Curr Rheumatol Rep. 2017 Oct; 19: 69. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Tanay A. <i>Chikungunya virus and autoimmunity</i> . Curr Opin Rheumatol. 2017 Jul; 29:389–393. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Bautista-Reyes E, Núñez-Avellaneda D, Alonso-Palomares LA, Salazar MI. <i>Chikungunya: Molecular Aspects, Clinical Outcomes and Pathogenesis</i> . Inves Clin. 2017 Apr; 69, 299-307. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Shan P, Chan J, Leung MH. <i>A Case of Initially Undiagnosed Chikungunya Arthritis Developing into Chronic Phase in a Nonendemic Area</i> . Hindawi Case Reports in Medicine. 2017 Mar; Vol 2017, Article ID 2592964. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Miner JJ, Cook LS, Hong JP, Smith AM, Richner JM, Shimak | Não se enquadrava |

| | |
|---|--|
| <p>RM, Young AR, Monte K, Poddar S, Crowe Jr. JE, Lenschow DJ, Diamond MS. <i>Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis</i>. Sci Transl Med. 2017 Feb; 9(375).</p> | <p>em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Gasque P, Bandjee MCJ, Reyes MM, Viasus D. <i>Chikungunya Pathogenesis: From the Clinics to the Bench</i>. J Infect Dis. 2016 Dec; 214(S5):S446–8.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Krutikov M, Manson J. <i>Chikungunya Virus Infection: An Update on Joint Manifestations and Management</i>. Rambam Maimonides Med J. 2016 Oct; Vol 7, Issue 4, e0033.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Tanay A. <i>Chikungunya Fever Presenting as a Systemic Disease with Fever, Arthritis and Rash: Our Experience in Israel</i>. IMAJ. 2016 Mar/Apr; Vol 18.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Cardona-Ospina JA, Vera-Polania F, Rodriguez-Morales AJ. <i>Chikungunya or not, differential diagnosis and the importance of laboratory confirmation for clinical and epidemiological research: comment on the article by Rosario et al</i>. Clin Rheumatol. 2016 Mar; 35:829–830.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Sánchez-duque JA, Orozco-hernández JP, Rodríguez-Morales AJ. <i>Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya infection: Comment on the Article by Arroyo-Ávila and Vilá</i>. PRHSJ. 2015 Dec; Vol. 34 No. 4.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Hogeboom C. <i>Peptide motif analysis predicts alphaviruses as triggers for rheumatoid arthritis</i>. Molecular Immunology. 2015 Oct; 68:465–475.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Betancur JF, Navarro EP, Echeverry A, Moncada PA, Cañas CA, Tobón GJ. <i>Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant Chikungunya infection: a case report of two patients</i>. Clin Rheumatol. 2015 Aug; 34:1989–1992.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Herrero LJ, Foo SS, Sheng KC, Chen W, Mark R. Forwood MR, Bucala R, Mahalingam S. <i>Pentosan Polysulfate: a Novel Glycosaminoglycan-Like Molecule for Effective Treatment of Alphavirus-Induced Cartilage Destruction and Inflammatory Disease</i>. Journal of Virology. 2015 Aug; Vol 89, Number 15.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |
| <p>Imai K, Nakayama E, Maeda T, Mikita K, Kobayashi Y, Mitarai A, Honma Y, Miyake S, Kaku K, Miyahira Y, Kawana A. <i>Chikungunya Fever in Japan Imported from the Caribbean Islands</i>. Jpn. J. Infect. Dis. 2015 Jul; 69, 151–153, 2016.</p> | <p>Não se enquadrava em pesquisa com pacientes</p> |

| | |
|---|---|
| Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, Adames S, Medrano J, Paulino I, Paula J, Alba-Fériz R. <i>Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy</i> . Clin Rheumatol. 2015 May; 34:1285–1287. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Mathew AJ, Ravindran V. <i>Infections and arthritis</i> . Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014 Dec; 28(6):935-959. Epub 2015 May. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |
| Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. <i>Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin</i> . Emerging Infectious Diseases. 2015 Mar; Vol. 21, No. 3. | Não se enquadrava em pesquisa com pacientes |