



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MANIFESTAÇÃO ARTICULAR CRÔNICA NA CHIKUNGUNYA:
REVISÃO SISTEMÁTICA

HUGO PINHEIRO DE ARAÚJO
RAQUEL FERREIRA SALGADO

CAMPINA GRANDE - PB

2017

HUGO PINHEIRO DE ARAÚJO

RAQUEL FERREIRA SALGADO

MANIFESTAÇÃO ARTICULAR CRÔNICA NA CHIKUNGUNYA:

REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande

Orientadora: Prof. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas

CAMPINA GRANDE - PB

2017

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

A659m

Araújo, Hugo Pinheiro de.

Manifestação articular crônica na Chikungunya: Revisão Sistemática / Hugo Pinheiro de Araújo, Raquel Ferreira Salgado. – Campina Grande, 2017.

36f.; 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, 2017.

Orientadora: Deborah Rose Galvão Dantas, Dra.

1.Chikungunya. 2.Febre - Chikungunya. 3.Artralgia. I.Título. II.Salgado, Raquel Ferreira.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 612.57::595.771(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

9º OFÍCIO DE NOTAS DE CAMPINA GRANDE | PARAÍBA
Pça. Clementino Procopio, 214, Centro | CEP: 58.400-292 | Campina Grande | PB
Fone: (83) 3342-3666 | E-mail: nohecarterio@ufcg.com.br | Patricia Raposo Miranda - Tabela
9º CARTÓRIO

Autentico a presente copia, reproducao fiel do original que me foi apresentado. Em testemunho da verdade.
Campina Grande-PB 08/09/2017 11:14:18
Fernanda Patricia Dantas da Silva Camilo - Escrevente Autenticada
[2017-015246] EMOL:R\$ 2,31 FARPEN:R\$ 0,27 FEPU:R\$ 0,45 ISS:R\$ 0,15
SELO DIGITAL: AFR67522-SWD1
Confira a autenticidade em <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Fernanda Patricia Dantas da Silva Camilo
ESCREVENTE AUTENTICADA
9º OFÍCIO DE NOTAS

ANEXO VI

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

Às 17h15^{min} horas do dia 06/09/17, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Manifestação articular crônica na Chikungunya

de autoria do(s) aluno(s):
Hugo Pinheiro de Araújo
Raquel Ferreira Salgado
sendo orientados por:
Deborah Rose Galvão Dantas

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:
Deborah Rose Galvão Dantas
Barbosa de Senza
Evânio Claudino
Aneroga de Figueiredo

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:
Hugo Pinheiro de Araújo
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 25 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 10,0. 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, 06/09/17.

Orientador Deborah R G Dantas
Titular 1 Sonia Jucias de Souza
Titular 2 Evânio Claudino Aneroga de Figueiredo
Suplente _____

RESUMO

Introdução e justificativa: A Chikungunya se caracteriza por quadros de febre associados à dor articular intensa e debilitante, cefaleia e mialgia. Embora possua sintomas semelhantes ao da Dengue, chama a atenção a poliartrite/artralgia simétrica (principalmente punhos, tornozelos e cotovelos), que, em geral, melhora após 10 dias, mas que pode durar meses após o quadro febril. A proporção de casos crônicos variou em diferentes epidemias na França, África Sul e ilhas do oceano Índico, de 4 a 63%. A emergência de arboviroses em locais antes inertes representa um potencial desafio para a Saúde Pública em muitos aspectos. **Objetivo:** Observar a frequência das manifestações articulares crônicas da Chikungunya em diversos países do mundo e compará-las. **Método:** Este estudo consistiu em uma revisão sistemática de artigos de coorte prospectivo ou retrospectivo abrangendo pacientes com suspeita de Chikungunya, publicados em países da América, Europa, África e Ásia, no período de 2006 a 2017, que foram obtidos através das bases de dados MEDLINE, LILACS e Scielo, utilizando o sistema de busca da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Inicialmente foram encontrados 327 estudos, porém, após análise dos mesmos, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, 7 artigos foram selecionados no total. **Resultados:** Neste estudo foram incluídos 1.348 participantes que tiveram diagnóstico de Chikungunya elucidado por técnica de PCR, ELISA ou critérios clínicos, com idade compreendida entre 15 a 80 anos, sendo a maioria composta por mulheres. O tempo decorrido desde o diagnóstico da Chikungunya até a avaliação dos sintomas variou de 1,5 a 27,5 meses. A prevalência de Chikungunya foi de 15,84% (n= 8.508) da amostra total dos pacientes com suspeita da doença e a prevalência de dor articular crônica foi de 44,36% dos pacientes com diagnóstico confirmado (n= 1.348). **Conclusão:** A maioria dos estudos definiu doença crônica como manifestações de doença após três meses dos sintomas iniciais. O perfil da Chikungunya e dos portadores de manifestações articulares crônicas encontrado nesta revisão foi compatível com a literatura mundial. A prevalência da artralgia crônica foi superior no sexo feminino. Não foi possível concluir que doença articular prévia ou comorbidades estivessem relacionadas ao aumento da cronicidade dos sintomas articulares. Também não foi possível associar a inflamação articular à presença prolongada do vírus na articulação, como sugerem alguns estudos.

Palavras-chave: Chikungunya. Febre - Chikungunya. Artralgia.

ABSTRACT

Introduction and justification: Chikungunya is characterized by fever episodes associated with intense and debilitating joint pain, headache and myalgia. Although it presents with Dengue-like symptoms, the presence of polyarthritis/symmetric arthralgia (mainly affecting wrists, ankles and elbows), which usually improve after 10 days though may last for months after the fever episodes, calls attention. Prevalence rates of chronic cases varied throughout different epidemics in France, South Africa and islands of Indian Ocean, ranging from 4 to 63%. The emergence of arboviruses in previously inert locations stands as a potential public health challenge through many aspects. **Aim:** To observe the prevalence of chronic manifestations of Chikungunya in different countries over the world and comparing them. **Methods:** This study consisted of a systematic review of either prospective or retrospective cohort studies covering suspected Chikungunya patients, published in American, European, African and Asian countries, from 2006 up to 2017. Such studies were selected through MEDLINE, LILACS and Scielo databases, based on Virtual Health Library (VHL) search system. Initially, 327 studies were found, however after applying the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were finally selected. **Results:** The present study included 1,348 participants who presented with Chikungunya diagnosis elucidated by PCR technique, ELISA or clinical criteria aging between 15 and 80 years, being mostly females. The time elapsed since the diagnosis of Chikungunya until the symptoms evaluation ranged from 1.5 to 27.5 months. Chikungunya prevalence was 15.84% (n=8,508) of the total sample of patients with suspected disease and the prevalence of chronic joint pain was 44.36% among patients with diagnosis confirmation (n=1,348). **Conclusion:** Most studies defined chronic disease as manifestations of disease after three months from the initial symptoms. The profile of patients with Chikungunya and chronic articular manifestations found in this review was compatible with the world literature. The prevalence of chronic arthralgia was higher in females. It was not possible to conclude whether previous joint disease or comorbidities were related to the increased chronicity of joint symptoms. Additionally, it was not possible to associate joint inflammation with the prolonged presence of the virus in the joint, as some studies suggest.

Keywords: Chikungunya. Chikungunya - Fever. Arthralgia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo Geral	9
3.2. Objetivos Específicos	9
4. REFERENCIAL TEÓRICO	10
4.1. Transmissão	10
4.2. Fisiopatologia	11
4.3. Epidemiologia	12
4.4. Manifestações Clínicas	13
4.5. Fisiopatologia da dor	14
4.6. Diagnóstico	15
4.7. Tratamento	17
5. METODOLOGIA	19
5.1. Desenho e objeto do estudo	19
5.2. Critérios de inclusão e exclusão	19
5.3. Estratégia para pesquisa	19

5.4. Critérios de sistematização	19
5.5. Análise estatística	19
5.6. Aspectos éticos	20
6. RESULTADOS	21
6.1. Seleção dos artigos	21
6.2. Qualidade da descrição dos artigos	23
6.3. Perfil da doença e dos portadores crônicos	23
6.4. Prevalência da Chikungunya e das dores articulares crônicas.....	25
7. DISCUSSÃO	28
8. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Doenças infecciosas apresentam algumas peculiaridades que as distinguem de outras doenças humanas, tais como o caráter imprevisível e explosivo em nível global, a transmissibilidade, a relação estreita com o ambiente e o comportamento humano e a capacidade de prevenção e erradicação. Com a modificação do ambiente causada por ações antrópicas associadas principalmente às atividades econômicas, muitos insetos vetores, como os mosquitos, tornaram-se sinantrópicos, favorecendo a transmissão dos patógenos ao homem. Dessa forma, nos últimos dez anos, temos observado a emergência de algumas doenças transmitidas por mosquitos vetores, em especial arboviroses, como Chikungunya, Febre do Oeste do Nilo e Zika, em diferentes países das Américas (LIMA-CAMARA, 2016).

O nome Chikungunya significa “aquele que se curva” na língua Makonde, falada em várias regiões da África Oriental, razão da posição antálgica que os pacientes adquiriam durante o período de doença (DONALÍSIO *et al.*, 2015). O Chikungunya vírus (CHIKV) é um RNA vírus da família *Togaviridae* do gênero *Alphavirus*, descrito pela primeira vez em 1950 na região que hoje corresponde à Tanzânia durante um surto atribuído inicialmente ao vírus Dengue (BRASIL, 2015).

Os vírus de RNA possuem uma profunda capacidade para causarem doenças aos seres humanos, principalmente devido a facilidade que esses vírus possuem de adaptar-se rapidamente ao ambiente em que se encontram, bem como, sua capacidade de explorar novos contatos ecológicos, o que lhes possibilita possuir novos hospedeiros, amplificando assim seus vetores, tornando-os grandes potencializadores de uma pandemia (TSETSARKIN *et al.*, 2011).

A Chikungunya se caracteriza por quadros de febre associados à dor articular intensa e debilitante, cefaleia e mialgia. Embora possua sintomas semelhantes ao da Dengue, chama a atenção a poliartrite e a artralgia simétrica (principalmente punhos, tornozelos e cotovelos), que, em geral, melhora após dez dias, mas que pode durar meses após o quadro febril. A proporção de casos crônicos variou em diferentes epidemias na França, África Sul e ilhas do oceano Índico, de 4 a 63% (DONALÍSIO *et al.*, 2015).

De acordo com Honório e colaboradores (2015), no Brasil o primeiro caso de Chikungunya registrado foi em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque no estado do Amapá. Ao longo do citado ano foram registrados em todo o país 2.772 casos em seis estados diferentes: Amapá, Bahia, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Roraima e Goiás.

2 JUSTIFICATIVA

A emergência de arboviroses em locais antes inertes, representa um potencial desafio para a Saúde Pública em muitos aspectos. A recente entrada do CHIKV e Zycá vírus no Brasil e em outros países das Américas expõe a população ao risco de infecção, uma vez que todos os indivíduos são susceptíveis, não existem vacinas disponíveis como método profilático e não existem antivirais efetivos para o tratamento (LIMA-CAMARA, 2016).

A entrada desses arbovírus em países já endêmicos para dengue, como o Brasil, pode ter como consequência o colapso nos serviços de saúde durante epidemias explosivas simultâneas (LIMA-CAMARA, 2016). As condições climáticas e ambientais do país, além dos habitats naturais e da grande distribuição do vetor *A. aegyptino* Brasil são aspectos que devem ser considerados no controle e combate à expansão da doença (MORCEF *et al*, 2015).

De acordo com Hall e colaboradores (2012), é imprescindível que exista uma previsão ou detecção precisa da infecção do vírus por uma população de vetores, e ainda diagnóstico precoce da infecção. Posteriormente, o acolhimento e acompanhamento, assim como um tratamento farmacológico eficaz. Esses são fatores essenciais para a sobrevivência do infectado e também para se tentar evitar que as infecções de espalhem.

Além disso, ainda existem poucos estudos na literatura mundial e nenhum estudo de coorte no Brasil que analise o perfil epidemiológico da Chikungunya e a prevalência das manifestações articulares crônicas nos brasileiros (HALL *et al.*, 2012).

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Observar a frequência das manifestações crônicas da Chikungunya em diversos países do mundo e compará-las.

Objetivos Específicos:

- Observar a prevalência da Chikungunya em pacientes com suspeita da doença;
- Traçar o perfil epidemiológico da população acometida nos presentes estudos;
- Analisar as manifestações articulares crônicas da doença.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Transmissão

O CHIKV é um alfavírus originário da África, onde circula em complexos ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos, com três genótipos: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África e Asiático. Após ser isolada em 1952, na Tanzânia, a primeira emergência documentada da Chikungunya ocorreu com sua introdução no sudeste asiático e na Índia, instalando-se em um ciclo esporádico de transmissão urbano que continua até hoje, onde o *A. aegypti* é o principal vetor (HONÓRIO *et al.*, 2015).

A segunda emergência da Chikungunya ocorreu no Quênia, em 2004, se disseminando pelos anos seguintes por diversas ilhas do Oceano Índico, atingindo a Índia e sudeste asiático. Em 2006, nas Ilhas da Reunião, uma epidemia foi resultado de mutações virais levando a uma transmissibilidade mais eficaz pelo *A. albopictus* (HONÓRIO *et al.*, 2015).

Transmissão autóctone também foi detectada na Itália e França, onde o *A. albopictus* atuou como vetor. Em outubro de 2013, o vírus chegou às Américas pelo Caribe, resultando em milhares de infecções. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque (Amapá). Ao longo de 2014 foram confirmados 2.772 casos de Chikungunya, distribuídos em seis Unidades Federativas: Amapá (1.554 casos), Bahia (1.214), Distrito Federal (2), Mato Grosso do Sul (1), Roraima (1) e Goiás (1). Em 2016, até a 52ª semana epidemiológica, foram confirmados 151.318 (BRASIL, 2017).

O CHIKV é transmitido predominantemente por picadas de mosquito fêmea. Alternativamente, a doença pode ser transmitida verticalmente da mãe para o feto ou, teoricamente, por transfusão de sangue (embora não tenham sido relatados casos até agora). Após a inoculação, o vírus invade células endoteliais e fibroblastos subcutâneos e replica de forma limitada. As células sanguíneas circulantes podem ser refratárias à invasão. Novos vírus são transportados para os linfonodos locais onde eles se replicam (MADARIAGA *et al.*, 2016).

Há que se observar ainda que o risco de que epidemias se tornem pandemias se dá principalmente através do intenso fluxo intercontinental onde os agentes transmissivos migram com uma forma muito mais intensa, além deles, os

indivíduos infectados. No entanto, outros agravantes, como as alterações climáticas causadas tanto por fatores antropogênicos como por fatores naturais, também devem ser considerados (VASCONCELOS, 2015). Estes fatores aumentam a incidência de patógenos relacionados a climas tropicais, como os arbovirus (MANIGAT *et al.*, 2011).

4.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia da Chikungunya é pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. Segundo Chow e colaboradores (2011), a fase aguda está associada à viremia, isto é, sintomas clínicos que refletem a carga viral e o início da imunidade inata, estando relacionada com elevado nível de citocinas pro-inflamatórias tais como alfa-interferon e IL-6, IL 1Ra, IL-12, IL-15, IP-10 e MCP-1. Após esse período inicial, que dura até 4 dias, observa-se uma rápida redução da viremia e do quadro de dor articular. Nos 5 a 14 dias subsequentes, período conhecido como de convalescença, os pacientes não apresentam mais viremia detectável, entretanto alguns indivíduos persistem com sintomas. Estudos demonstram que mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença (CASTRO *et al.*, 2016).

A citometria de fluxo mostrando a resposta de linfócitos T CD8 + nos estádios iniciais da doença e uma resposta mediada por linfócitos T CD4 + nos estádios posteriores, bem como a produção de várias citocinas pró-inflamatórias são evidência de uma reação de imunidade adaptativa subsequente. Há heterogeneidade nas citocinas expressas, refletindo o tempo da doença em que são medidos e os diferentes antecedentes genéticos dos indivíduos afetados. A persistência de um reservatório local de monócitos infectados nas articulações pode potencialmente explicar a artrite crônica em um subconjunto de pacientes. Os pacientes com doença articular crônica podem ter níveis elevados de interleucina 6 e fator estimulador de colônias de macrófagos granulócitos, mas não de fator de necrose tumoral (TNF) ou IL-1b (padrão observado em outras artrites inflamatórias)(CASTRO *et al.*, 2016). acrescentada

Pacientes cronicamente afetados também têm níveis normais de fator de crescimento de hepatócito e hemotoxina, em comparação com pacientes recuperados, sugerindo uma incapacidade para manter um mecanismo

imunológico associado com a recuperação clínica (MADARIAGA *et al.*, 2016). Ao analisar a fisiopatologia da Chikungunya, observa-se que a dor pode apresentar origem mista, com envolvimento de mecanismos nociceptivos e neuropática (CASTRO *et al.*, 2016).

4.3. Epidemiologia

No grupo das doenças infecciosas emergentes e reemergentes, os arbovírus transmitidos por mosquitos, como Dengue e Chikungunya, são considerados importantes desafios para a saúde pública. Além do cenário causado pelo vírus da dengue, endêmico em muitos países do mundo, que vem causando epidemias há décadas, a introdução do CHIKV traz grande preocupação. Ambos são transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*, particularmente *A. aegypti* e *A. albopictus*, duas espécies invasoras e cosmopolitas (HONÓRIO *et al.*, 2015).

Durante os períodos de epidemias de seres humanos são o reservatório do vírus. Como grandes quantidades de vírus estão presentes no sangue no início da infecção aguda, o vírus pode ser transmitido a partir de um ser humano com viremia para um mosquito que atua como vetor e retransmite ao ser humano (MORRISON, 2014). Três sorotipos deste vírus têm sido descritos, cada um com um genótipo e características antigênicas diferentes; um do Oeste Africano, outro do Sudeste/Centro e Sul Africano e um Asiáticos (POWERS *et al.*, 2000).

4.4. Manifestações clínicas

Aproximadamente 90% dos indivíduos infectados com CHIKV apresentam infecção sintomática. A doença pode evoluir em três fases: aguda ou febril (com duração de até 10 dias), subaguda (11-90 dias) e crônica (mais que 90 dias). Aproximadamente 50% das pessoas que sofrem de infecção aguda apresentam dor articular crônica que pode durar meses a anos. A dor articular nas diferentes fases da doença de Chikungunya provoca incapacidade física importante que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados (BRITO *et al.*, 2016).

O sofrimento relacionado à infecção não se limita à dor; uma parte significativa dos pacientes apresentam problemas de saúde mental, distúrbios do sono e mudanças de humor. O impacto econômico de um surto de CHIKV nas

Ilhas Reunião entre 2005 e 2006, considerando o custo das consultas médicas, o tratamento terapêutico e o custo do tempo de trabalho perdido Devido à doença ou dor, foi estimado em 34 milhões de euros por ano (R\$ 119 mil reais), correspondendo a € 250,00 por paciente por ano (SCHILTE *et al.*, 2013).

Em relação às queixas articulares na fase crônica podem assumir os padrões de outras doenças inflamatórias crônicas. Javelle e colaboradores (2015) avaliaram 159 casos de Chikungunya crônica com mais de dois anos de evolução. Destes casos, 112 (70%) apresentaram características de uma doença inflamatória reumática crônica, com 40 desses casos atendendo aos critérios clínicos e radiológicos para artrite reumatóide, 33 para espondiloartrite e 21 para poliartrite indiferenciada. Nenhum teve história de doença reumatológica.

4.5. Fisiopatologia da dor

Apesar da melhor compreensão do dano articular associado à infecção por alfavírus, a causa de sintomas persistentes permanece não elucidada. A resposta inflamatória do hospedeiro, a presença de produtos virais em macrófagos e tecidos das articulações e o processo auto-imune podem estar envolvidos na patogênese. Diferentes manifestações articulares durante diferentes fases da febre de Chikungunya foram descritas na literatura, incluindo artralgia, artrite inflamatória, sinovite, entesite, tenossinovite e bursite (WAYMOUTH *et al.*, 2013).

Modelos experimentais de artrite induzida por alfavírus sugerem que a patogênese é o resultado de uma combinação de tecido direto e dano celular causado por replicação viral e respostas de ativação imune indireta nos tecidos alvo. São produzidas diferentes citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios. Estes estão relacionados à intensidade da inflamação na fase aguda, no recrutamento de macrófagos, células assassinas naturais e linfócitos T para o local da replicação viral e provocam desregulação da inflamação neste estágio, levando à expressão de outras proteínas inflamatórias responsáveis por danificar a articulação na fase crônica (HOARAU *et al.*, 2010).

A persistência viral também pode ser uma causa de doença articular crônica. A presença de anticorpos imunoglobulina M (IgM) detectados meses após a infecção aguda sugere a persistência do vírus ou seus antígenos; Isso pode perpetuar o processo inflamatório nas articulações. Outros fatores de risco associados à progressão para uma forma crônica incluem idade maior que 35 anos, comprometimento articular marcado na fase aguda e doença prévia pré-existente das articulações (RAMACHADRAN *et al.*, 2014). Alguns pacientes têm polimorfismos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) que estão associados a doenças reumáticas, como HLA-27. Esses polimorfismos de HLA podem estar envolvidos na patogênese da doença (HOARAU *et al.*, 2010).

Um subgrupo de pacientes apresenta dor do tipo neuropática. As síndromes de dor neuropáticas são causadas por lesões ou disfunções do sistema nervoso; não dependem diretamente de processos inflamatórios, mas envolvem mudanças específicas nos processos nociceptivos centrais e periféricos. Portanto, parece que os mecanismos são multifatoriais e podem ser diferentes entre os pacientes. Uma compreensão clara dos mecanismos fisiopatológicos em pacientes com Chikungunya terá uma influência direta na escolha do agente terapêutico ideal para aliviar a dor (ANDRADE *et al.*, 2010).

4.6. Diagnóstico

Um caso suspeito de Chikungunya é definido como uma febre de início súbito, superior a 38,5 °C, e artralgia ou artrite intensa não explicada por outras condições em uma pessoa residente ou que tenha visitado uma área endêmica ou epidêmica até duas semanas antes do início dos sintomas, ou com uma ligação epidemiológica a um caso confirmado. O diagnóstico diferencial inclui infecções causadas por outros vírus ou bactérias, bem como doenças reumatológicas que apresentam febre como sintoma. Outros arbovírus que são freqüentes e que podem circular ao mesmo tempo e nas mesmas áreas epidêmicas, principalmente dengue e Zika, devem ser levados em consideração. Nas áreas onde circula, o vírus Mayaro, um alfavírus que possui artralgia como sintoma de infecção, também deve ser considerado (BRASIL, 2015).

O diagnóstico laboratorial de Chikungunya nos primeiros 5 a 7 dias inclui técnicas para a detecção do genoma CHIKV (reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) e / ou RT-PCR em tempo real) e isolamento viral em culturas celulares. Os anticorpos IgM anti-CHIKV específicos são formados durante a primeira semana da doença e podem ser detectados a partir do sétimo dia. O exame e o teste específicos apenas são rotineiramente realizados nos períodos entre epidemias para detectar os primeiros casos e identificar o início de uma epidemia. No entanto, uma vez que a transmissão sustentada foi estabelecida, nem todos os pacientes necessitam de confirmação laboratorial. Nesse contexto, a investigação laboratorial é reservada para pacientes com sinais de alarme, casos severos, aqueles com manifestações atípicas ou em casos de difícil diagnóstico diferencial. O diagnóstico pode ser confirmado com base em critérios clínico-epidemiológicos (BRASIL, 2015). Na fase crônica, para os pacientes que não respondem ao tratamento, devem ser solicitados autoanticorpos (fator reumatóide, anticorpo anti-citrulinado e anticorpos anti-nucleares) e marcadores moleculares (HLA-B27), de acordo com a doença suspeita, como o diagnóstico diferencial inclui artrite inflamatória crônica (SIMON *et al.*, 2015).

4.7. Tratamento

A dor, além de ser intensa, é pobremente sensível aos analgésicos. Em um estudo de Andrade e colaboradores envolvendo 106 pacientes com Chikungunya, a intensidade da dor foi avaliada pela escala analógica visual (VAS): a média foi de $5,8 \pm 2,1$. Os autores relataram que muitos pacientes não responderam aos analgésicos prescritos, com apenas 26% experimentando alívio da dor (alívio de mais de 70% da dor). Além disso, a dor era de natureza neuropática em 18,9% dos pacientes. O tratamento envolve todas as fases da doença e não pode se concentrar apenas nas fases subaguda e crônica. Deve ser efetivo mesmo durante os primeiros dias de surgimento dos sintomas. Estudos neurocientíficos estabeleceram que a dor aguda inadequadamente tratada é uma das principais causas de dor crônica, que desencadeia outros sintomas como depressão, fadiga e distúrbios do sono (BRITO *et al.*, 2016).

Sobre os Analgésicos, Brito e colaboradores (2016) disseram que Dipirona e paracetamol são bons analgésicos quando administrados em doses apropriadas e em intervalos regulares. A dipirona pode ser prescrita a 30-50 mg / kg / dose, 6 em 6 horas. O paracetamol pode ser prescrito em 500-750mg, 6 em 6 horas, mas a dose diária total não deve exceder 4 g devido a possível hepatotoxicidade. Em relação aos opióides, disseram ainda que são analgésicos potentes e seguros, especialmente em casos de dor aguda.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não devem ser utilizados devido ao risco de complicações associadas a formas graves de Chikungunya (hemorragia e insuficiência renal). Do mesmo modo, o ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado devido ao risco de sangramento. Na fase aguda, o diagnóstico diferencial inclui infecção por outras arboviroses, como a Dengue, associadas à trombocitopenia; Em tais situações, o uso dessas drogas também está contra-indicado. Os corticosteróides podem estar associados a riscos e complicações acrescidos na fase aguda da doença. O uso de corticosteróides é indicado para a doença em sua fase subaguda em pacientes com dor moderada a grave (BRITO *et al.*, 2016).

A dor neuropática pode estar presente se a dor nas articulações não responda aos analgésicos usuais, tornando necessário adicionar essas classes terapêuticas ao tratamento, após a confirmação clínica (HAANPÄÄ *et al.*, 2011). Para esses pacientes, são indicados o uso de drogas que modulam a atividade excitadora do sistema nervoso, como amitriptilina e gabapentina (BRITO *et al.*, 2015).

Os cuidados médicos de pacientes com Chikungunya crônica devem ocorrer em unidades de referência com profissionais qualificados para auxiliar esses pacientes. Os medicamentos utilizados nesta fase de tratamento - hidroxicloroquina, sulfasalazina e metotrexato - têm efeitos adversos relacionados às suas classes terapêuticas e requerem monitoramento clínico e laboratorial antes e durante o uso. Eles devem ser prescritos por profissionais qualificados. Há um número limitado de publicações sobre o uso desses medicamentos na fase crônica de Chikungunya. A maioria dos estudos envolveu um pequeno número de pacientes, e diferentes metodologias foram utilizadas; Portanto, atualmente é

impossível tirar conclusões sobre a eficácia dessas drogas ou avaliar a superioridade de diferentes terapias em pacientes com Chikungunya crônica (PADMAKUMAR *et al.*, 2009). O uso dessas drogas Baseia-se na extrapolação do seu uso no tratamento de doenças reumáticas crônicas (SIMON *et al.*, 2015).

5 METODOLOGIA

a. Desenho e objeto do estudo

Revisão sistemática com análise secundária de dados de estudos de coorte sobre dor articular crônica em Chikungunya, disponíveis nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Scielo, utilizando o sistema de busca da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

b. Critérios de inclusão e exclusão

• Inclusão

Artigos completos publicados nos últimos 11 anos, em português, inglês e espanhol, que sejam gratuitos e que abranjam manifestações articulares crônicas da Chikungunya, disponíveis para consulta nos bancos de dados supracitados.

• Exclusão

Artigos repetidos ou que não se adequem a todos os critérios de inclusão.

c. Estratégia para a pesquisa

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca de artigos na BVS ocorreu através da utilização dos seguintes termos: Chikungunya; febre Chikungunya; artralgia, bem como seus correspondentes em inglês: Chikungunya; Chikungunya fever; arthralgia.

d. Critérios de Sistematização

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001)

As variáveis elencadas para a extração de dados dos estudos, a fim de sistematizar os artigos mais adequados para a elaboração da revisão sistemática da literatura, foram:

- Variáveis relacionadas ao estudo: título, autor, ano de publicação, país, tipo de estudo.

- Variáveis relacionadas aos resultados do estudo: população do estudo, tempo de duração dos sintomas, idade e sexo da população estudada, diagnóstico sorológico.

A qualidade de informação disponibilizada em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com a classificação proposta abaixo:

- 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.

Cada artigo foi analisado por dois observadores e quando houve discordância, houve reunião para tomada de decisão final.

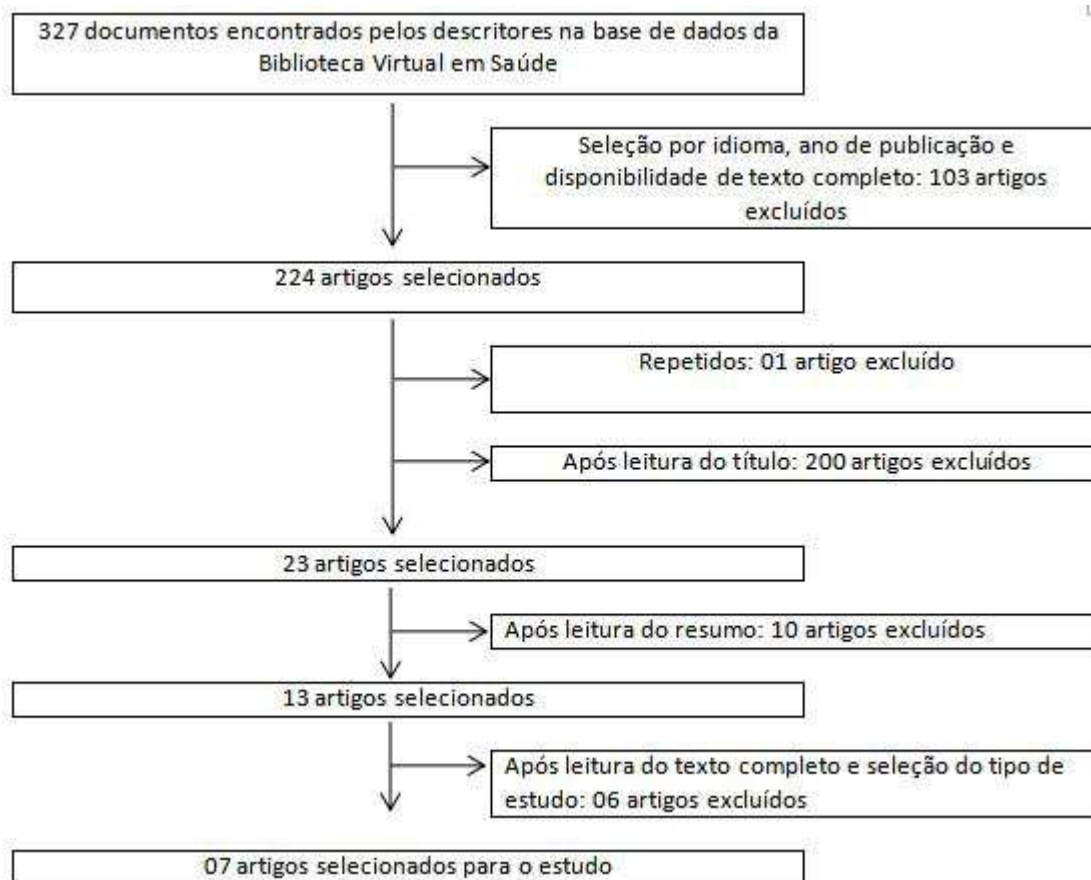
5.5. Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados no *software* Excel, versão 2010, e analisados no ambiente computacional SPSS versão 22, através da análise descritiva.

5.6. Seleção dos artigos

Inicialmente foram encontrados 327 documentos na base de dados da BVS após pesquisa utilizando os termos mencionados anteriormente. Ao limitar a pesquisa em relação ao período pretendido (2006 - 2017), idioma (português, inglês e espanhol), bem como disponibilidade do texto completo em meios eletrônicos, foram selecionados 224 artigos potencialmente relevantes para serem analisados pelo título, resumo e texto completo. Duas análises independentes foram realizadas, de modo que 200 artigos foram excluídos pelo título, 10 foram excluídos pela análise do resumo, 06 foram excluídos após análise do texto completo e 01 era repetido. Dessa forma, totalizaram-se 07 artigos selecionados para este estudo.

Figura 1: fluxograma de seleção dos artigos



6 RESULTADOS

a. Qualidade da descrição dos artigos

Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a classificação proposta por Figueiredo & Tavares-Neto (2001), de tal maneira que 03 encontram-se na categoria A (WIN *et al.*, 2010; CHOPRA *et al.*, 2011; KULARATNE *et al.*, 2009); 02 na categoria B (JAVELLE *et al.*, 2015; ESSACKJEE *et al.*, 2013); 02 na categoria C (MORO *et al.*, 2012; ZAMORA *et al.*, 2017).

Tabela 1: avaliação da qualidade da descrição dos artigos selecionados

Título	Autoria e ano de publicação	Local da pesquisa	Revista	Tipo de estudo	Período do estudo	Diagnóstico sorológico
Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012	Javelle <i>et al.</i> (2015)	Ilha da Reunião, França	Neglected Tropical Diseases	Coorte	Janeiro a Maio de 2012	RT-PCR/ ELISA
Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus	Essackjee <i>et al.</i> (2013)	Ilhas Maurício, África	Postgraduate Medical Journal	Coorte	Maio a Novembro de 2008	Não houve
Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study	Moro <i>et al.</i> (2012)	Emília-Romagna, Itália	Journal of Infection	Coorte	Julho a Setembro de 2007	RT-PCR/ ELISA
Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study	Chopra <i>et al.</i> (2011)	Bavi village, Índia	Epidemiology & Infection	Coorte	Setembro a Novembro de 2006	ELISA
Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006–07: a comparative analysis of clinical and laboratory features	Kularatne <i>et al.</i> (2009)	Kandy, Sri Lanka	Postgraduate Medical Journal	Coorte	Dezembro de 2006 a Março de 2007	ELISA
Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico	Zamora <i>et al.</i> (2017)	Colima, México	Rev Panam Salud Publica	Coorte	Dezembro de 2015 a Março de 2016	RT-PCR
Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia	Win <i>et al.</i> (2010)	Cingapura	Journal of Clinical Virology	Coorte	Agosto a Novembro de 2008	RT-PCR

b. Perfil da doença e dos portadores crônicos

Neste estudo foram incluídos 1.348 casos com diagnóstico de Chikungunya confirmado, com idade compreendida entre 15 a 80 anos, exceto em 01 estudo

que inclui pacientes a partir de 0 anos de vida (CHOPRA *et al.*, 2011) e 02 estudos que apresentam média de idade de 52 e 60 anos mas não especifica o intervalo de idade dos pacientes (ESSACKJEE *et al.*, 2013; MORO *et al.*, 2012). A maioria da população é composta por mulheres, porém apenas em 01 estudo os homens foram maioria (WIN *et al.*, 2010).

Em 02 estudos os pacientes eram portadores de patologia articular prévia (JAVELLE *et al.*, 2015; MORO *et al.*, 2012), e esses mesmos estudos mostraram que uma parcela dos pacientes tinham comorbidades associadas. Seis estudos (ESSACKJEE *et al.*, 2013; MORO *et al.*, 2012; CHOPRA *et al.*, 2011; KULARATNE *et al.*, 2009; ZAMORA *et al.*, 2017; WIN *et al.*, 2010) ainda abordaram a presença ou não de artralgia na fase aguda da doença entre os pacientes observados. Destes, 58,8 a 98,2% referiram queixa de artralgia durante a doença aguda.

Tabela 2: Perfil dos pacientes com artralgia crônica

Artigo	Gênero (fem/masc)	Idade (média)	Doença articular prévia	Comorbidades	Artralgia na fase aguda
Javelle et al. (2015)	120 (75,5%) / 39 (24,5%)	51 anos	11,30%	47%	Não especificou
Moro et al. (2012)	136 (54,4%) / 114 (45,6%)	60 anos	35,70%	61,80%	90,00%
Chopra et al. (2011)	284 (55,7%) / 225 (44,2%)	43 anos	Não especifica	Não especifica	93,10%
Kularatne et al. (2009)	16 (66,6%) / 8 (33,3%)	45 anos	0%	Não especifica	87%
Zamora et al. (2017)	Não especifica	40 anos	Não especifica	Não especifica	58,80%
Win et al. (2010)	22 (22,6%) / 75 (77,3%)	37 anos	Não especifica	Não especifica	87,60%
Essackjee et al. (2013)	143 (82,6%) / 30 (17,3%)	52,1 anos	Não especifica	Não especifica	98,20%

O período selecionado para avaliação da artralgia nos estudos analisados variou de 6 semanas (CHOPRA *et al.*, 2011) a 27,5 meses (ESSACKJEE *et al.*, 2013), mas esse tempo variou de acordo com cada estudo. O diagnóstico sorológico foi feito pela técnica de avaliação do RNA viral (RT-PCR) em 02 artigos (ZAMORA *et al.*, 2017; WIN *et al.*, 2010) e o ensaio enzimático de anticorpos IgM e IgG (ELISA) foi utilizado em 01 artigo (KULARATNE *et al.*, 2009), sendo que 03

artigos (MORO *et al.*, 2012; JAVELLE *et al.*, 2015; CHOPRA *et al.*, 2011) usaram um dos métodos supracitados, mas não especificaram qual método utilizado em cada paciente. Somente em um estudo não foi possível a confirmação por nenhum dos métodos supracitados, sendo utilizado portanto, apenas critérios clínicos para diagnóstico (ESSACKJEE *et al.*, 2013).

Tabela 3: caracterização do diagnóstico

Artigo	Tempo de diagnóstico	Amostra suspeita	Amostra confirmada	Método diagnóstico
Javelle et al. (2015)	6 semanas	Não especificou	159	PCR
Moro et al. (2012)	6 meses	346	250	PCR
Chopra et al. (2011)	2 meses	1.192	509	PCR/ ELISA
Kularatne et al. (2009)	4 meses	54	24	PCR/ ELISA
Zamora et al. (2017)	27,5 meses	6.721	136	Clínico
Win et al. (2010)	4 meses	Não especificou	97	PCR/ ELISA
Essackjee et al. (2013)	5 meses	195	173	ELISA

6.4. Prevalência da Chikungunya e frequência das dores articulares crônicas

Aprevalência da Chikungunya foi avaliada através dos métodos diagnósticos selecionados por cada estudo como descrito na seção anterior. Já frequência das dores articulares crônicas foi verificada através de aplicação de questionários de autoria dos próprios pesquisadores em 05 artigos (MORO *et al.*, 2012; JAVELLE *et al.*, 2015; ESSACKJEE *et al.*, 2013; CHOPRA *et al.*, 2011; KULARATNE *et al.*, 2009), 01 artigo utilizou a escala de classificação numérica da dor (NRS) (ESSACKJEE *et al.*, 2013) e 01 não especificou (JAVELLE *et al.*, 2015).

A prevalência de Chikungunya foi de 15,84% (n= 8.508) da amostra total dos pacientes com suspeita da doença, desconsiderando dois estudos que não

especificaram a quantidade de paciente com suspeita da doença. Porém, cada estudo teve suas peculiaridades.

Diferença importante de prevalência da doença foi observada em um estudo (ZAMORA *et al.*, 2017) em relação aos outros. Nesse estudo a prevalência de Chikungunya foi de 3,20%.

Tabela 4: Prevalência de Chikungunya (*CHK= Chikungunya)

Artigo	Amostra suspeita	Amostra confirmada	Prevalência de CHK na população estudada
Javelle et al. (2015)	Não especificou	159	Não foi possível calcular
Moro et al. (2012)	346	250	72,25%
Chopra et al. (2011)	1.192	509	42,70%
Kularatne et al. (2009)	54	24	44,44%
Zamora et al. (2017)	6.721	216	3,20%
Win et al. (2010)	Não especificou	97	Não foi possível calcular
Essackjee et al. (2013)	195	173	88,71%

A frequência de dor articular crônica foi de 44,36% da amostra total dos pacientes com diagnóstico de Chikungunya confirmado (n=1.348). O resultado dos estudos foram distintos, com a prevalência variando de 16 a 100% entre eles (CHOPRA *et al.*, 2011; KULARATNE *et al.*, 2009).

Um aumento da prevalência também foi observado em pacientes com doença articular de base, como relatado em dois estudos (JAVELLE *et al.*, 2015; MORO *et al.*, 2012). Em todos os estudos as mulheres também foram as mais acometidas quando comparadas aos homens, com a taxa de prevalência entre aquelas variando de 46,7 a 100% (MORO *et al.*, 2015; ZAMORA *et al.*, 2017; WIN *et al.*, 2010).

Tabela 5: frequência da dor articular

Artigo	Doença articular prévia	Prevalência de dor articular	prevalência de dor articular por sexo (fem/ masc)
Javelle et al. (2015)	11,30%	70,44%	Não especificou
Moro et al. (2012)	35,70%	61%	67,4%/ 32,60%
Chopra et al. (2011)	Não especifica	16%	Não especificou
Kularatne et al. (2009)	0%	100%	Não especificou
Zamora et al. (2017)	Não especifica	46,70%	46,70%/ 31,80%
Win et al. (2010)	Não especifica	38%	100%/ 26,50%
Essackjee et al. (2013)	Não especifica	79%	84,60%/ 50%

*CHK=Chikungunya

7 DISCUSSÃO

Com relação ao perfil dos pacientes, houve predomínio do sexo feminino, com a prevalência de artralgia crônica nesse sexo variando de 46,7 a 100%. O risco aumentado das mulheres desenvolverem uma artralgia persistente pode estar relacionada à maior procura do serviço de saúde por pessoas desse gênero. Tradicionalmente as mulheres tendem a usar os serviços com mais frequência que os homens, devido principalmente a causas relacionadas à reprodução e aos cuidados com as crianças (ZAMORA *et al.*, 2017). Variabilidade de sensibilidade da dor relacionada ao sexo também pode explicar este fato. A percepção da dor é um fenômeno complexo determinado por fatores biológicos e psicossociais, como gênero, etnia, crenças e experiências relacionados à dor (FILLINGIM, 2000).

Quanto à idade dos participantes, a média inferida nesta pesquisa foi de 46,8 anos, nos entanto, pode ter havido desvio do cálculo por alguns estudos estabelecerem intervalos de idade muito abrangentes, compreendendo participantes de 0 a 80 anos, apesar da maioria se referir à faixa etária entre 15 e 80 anos. Na literatura, a maior parte dos relatos de dor articular crônica se dá em pacientes adultos, com faixa etária compatível com o que foi apresentado nesta pesquisa, alguns, inclusive, consideram idade maior 35 anos como fator de risco para desenvolvimento de artralgia crônica.(BRITO *et al.*, 2016; YASSEN *et al.*, 2014).

No presente estudo, a prevalência de Chikungunya foi de 15,48%. Esse valor é menor do que quando analisa-se a maioria dos estudos separadamente em que a prevalência varia de 44,4% a 88,7%, exceto em um dos artigos, onde a prevalência foi de apenas 3,2%, no México. Neste, não foram especificados os critérios para inclusão de casos suspeitos, sendo a amostra inicial muito superior aos demais estudos analisados, levando a conclusão que essa seleção inicial tenha sido menos criteriosa no que diz respeito à suspeita clínica de Chikungunya. Como foi observado por Javelle e colaboradores (2015), uma abordagem "*all is Chikungunya*" deve ser evitada. Um período pós-epidemia e certos antecedentes psicológicos dos pacientes podem promover o excesso de diagnóstico da doença.

Uma mutação em uma linhagem africana de CHIKV permitiu boa adaptação ao vetor *A.albopictus* através da alteração de uma proteína no

envelope viral E1 (E1-A226V), que foi seguida por outras etapas adaptativas. Isso aumentou a capacidade do CHIKV de infectar e espalhar-se através desse vetor, espécie abundante nas ilhas do Oceano Índico e em outras regiões da Ásia. A adaptação favoreceu a expansão do vírus nas áreas urbanas e periurbanas desses continente e aumentou o risco de epidemias em outras regiões tropicais, subtropicais e até temperadas, como a Europa. A transmissão autóctone de uma linhagem asiática de CHIKV sem essas mutações foi registrada no Caribe desde o final de 2013. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014 no Amapá, espalhando-se para outros estados brasileiros (TSETSARKIN *et al.*, 2007).

Com relação à definição de doença crônica, a maioria dos estudos concordou que o tempo para classificar a doença como tal deve ser superior a três meses. Exceto em dois dos trabalhos analisados, em que o tempo de doença crônica foi considerado de 6 a 8 semanas. Tal informação converge com a literatura, onde a doença é classificada em três fases: aguda ou febril (com duração de até 10 dias), subaguda (11-90 dias) e crônica (maior que 90 dias)(BRITO *et al.*, 2016). A dor articular nas diferentes fases da doença de Chikungunya provoca incapacidade física importante que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados (BRITO *et al.*, 2016).

O diagnóstico sorológico foi estabelecido por técnica de PCR ou ELISA em seis dos estudos analisados, porém essas análises não foram repetidas para confirmar o diagnóstico crônico em nenhum dos estudos. No entanto, a literatura mostra que apersistência viral pode ser uma causa de doença articular crônica em um subgrupo de pacientes. Tal fato pode ser verificado pela presença de anticorpos imunoglobulina M (IgM) meses após a infecção aguda, sugerindo a persistência do vírus ou seus antígenos, o que pode perpetuar o processo inflamatório nas articulações (REDDY *et al.*, 2012).

A frequência de dor articular crônica neste trabalho foi de 44,36%, porem a prevalência de cada estudo analisado individualmente variou de 16 a 100%. O mecanismo subjacente de CHIKV associado à artralgia persistente não foi explicado. Descobertas recentes sugerem que infecção precoce de monócitos humanos pelo vírus pode ter relação com esse fato, uma vez que os monócitos

infectados foram encontrados nos tecidos sinoviais de pacientes com artralgia persistente (HER *et al.*, 2010; HOARAU *et al.*, 2010). Outros achados histopatológicos em tecidos sinoviais incluem hiperplasia dos fibroblastos, aumento da angiogênese, níveis elevados da matriz de Metaloproteinase-2 e a morte celular aguda (HAWMAN *et al.*, 2013). A resposta imune adaptativa parece ser responsável pela cronicidade associada às manifestações reumáticas provocadas pelo CHIKV.

Este dado deve ser investigado mais profundamente, pois, conforme estudos, fatores autoimunes podem atuar no comportamento viral. Alguns pacientes têm polimorfismos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) que estão associados a doenças reumáticas, como HLA-27. Esses polimorfismos de HLA podem estar envolvidos na patogênese da dor articular (BRITO *et al.*, 2016). Ademais, a presença de artralgia severa na fase aguda da doença pode ser considerada como risco satisfatório para determinar a cronificação do sintomas (YASSEN *et al.*, 2014).

A dor, além de ser intensa, é pobremente sensível aos analgésicos e existem poucos estudos ou diretrizes na literatura sobre a abordagem do tratamento dessa patologia. Uma proporção significativa de médicos não está familiarizado com a abordagem do tratamento da dor em Chikungunya, com prescrições frequentes limitadas a analgésicos como a dipirona, muitas vezes em doses sub terapêuticas. Além do que existe também uma falta de prática sistematizada de uso de terapia escalonada de acordo com a intensidade da dor e reavaliação após falha / sucesso do fármaco administrado (BRITO *et al.*, 2016).

Nessa revisão, apenas dois avaliaram doença articular prévia, um identificou que 11,3% dos pacientes crônicos eram portadores de alguma patologia articular prévia e outro 35,7%. Apesar de alguns estudos sugerirem uma correlação entre os fatores supracitados e artralgia persistente pós-infecção pelo CHIKV, os dados obtidos por todos são de áreas geográficas bastante limitadas e, portanto, não é possível estabelecer uma causa real. A dor articular persistente pode estar associada à comorbidade ou à própria infecção pelo CHIKV ou à interação entre a resposta inflamatória do hospedeiro provocada pela infecção ou pela desordem reumática pré-existente (MORO *et al.*, 2012).

Em relação às limitações desse estudo, existe o fato do diagnóstico da patologia crônica ter sido estabelecido por auto-relato ou questionário próprio de cada estudo, sem confirmação laboratorial, o que dificulta a correlação com dados bibliográficos que justificam o comportamento viral durante a fase crônica da doença. Além disso, tal fato possibilita que as respostas sejam influenciadas pelo viés de resposta, no qual os sujeitos que se sentiram sofrendo com problemas de longo prazo após a infecção pelo CHIKV podem ser mais propensos a participar da pesquisa pelo viés de recuperação, no qual pessoas com sintomas persistentes recordam as questões básicas mais precisamente ou mais completamente do que aquelas que se recuperaram. Vale ressaltar ainda que não foram encontrados dados suficientes de estudos longitudinais no Brasil, o que impossibilitou a análise dos resultados neste país.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo possui como vantagem o fato de analisar artigos de diversas nacionalidades, avaliando um número razoável de pacientes de várias etnias e culturas. Além do mais a pesquisa ocorreu com artigos publicados nos últimos 11 anos, um período bastante abrangente.

A prevalência de Chikungunya em pacientes com suspeita da doença foi de 15,84% (n= 8.508), porém, quando avaliados separadamente, a prevalência por estudo variou de 42,7 a 88,71%. No México, a prevalência foi de apenas 3,20%, porém os critérios de inclusão de pacientes com suspeita da doença não foram bem esclarecidos.

O perfil epidemiológico dos pacientes acometidos pelo CHIKV e que se tornaram portadores de manifestações articulares crônicas encontrado nesta revisão coincidiu com a literatura mundial, mostrando que a prevalência da artralgia crônica foi superior no sexo feminino e em pacientes com idade acima de 35 anos.

A frequência de dor articular crônica foi de 44,36% (n= 1.348), o mecanismo subjacente do CHIKV associado a artralgia persistente não foi elucidado. Não foi possível concluir que doença articular prévia ou comorbidades estejam relacionadas ao aumento da prevalência dos sintomas articulares crônicos. Também não foi possível associar a inflamação articular crônica à presença prolongada do vírus na articulação, como sugerem alguns estudos.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, D.C. *et al.* Chronic Pain associated with the Chikungunya fever: long lasting burden of an acute illness. **BMC Infect Disease**, [s.l.]: [s.m.], 2010. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-31>>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Febre de Chikungunya: manejo clínico. Brasília, 2015. p. 5. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_chikungunya_manejo_clinico.pdf>.

BRASIL, Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Brasília, 2017. P. 3-4. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/05/2017_002-Dengue%20SE52_corrigido.pdf>.

BRITO, C. A. A. *et al.* Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, Nov./Dec. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000600668>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

CASTRO, A. P. C. R.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. dos S.. Chikungunya: a visão do clínico de dor. **Revista dor**, [s.l.], Out./Dez. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000400299&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

CHOPRA, A. *et al.* Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. **Epidemiology and Infection J.**, [s.l.], Jul. 2011. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/acute-chikungunya-and-persistent-musculoskeletal-pain-following-the-2006-indian-epidemic-a-2-year-prospective-rural-community-study/DBF8FDD066C18D8FC3700EA0D1A16211>>. Acesso em: 06 Ago. 2017.

CHOW, A. *et al.* Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **J Infect Dis.**, [s.l.]: [s.m.], 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288813>>. Acesso em: 16 Ago. 2017.

DENDASCK, C. V.; OLIVEIRA, E.; LOPES, G. F.. Chikungunya: Aspectos Gerais do Arbovirus. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, [s.l.], Maio. 2016. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/chikungunya-aspectos-gerais-do-arbovirus>>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

DONALÍSIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Revista brasileira de epidemiologia**, Campinas, Jan/Mar. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000100283>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

ESSACKJEE, K. *et al.* Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgrad med J.**, [s.l.], Maio 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645664>>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

FILLINGIM, R. B. Sex, gender, and pain: women and men really are different. **Curr Rev Pain.**, [s.l.]: [s.m.], 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998712>>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

HAANPÄÄ, M. *et al.* NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. **J Pain**, [s.l.]: [s.m.], 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851519>>. Acesso em: 11 Ago. 2017.

HAWMAN, D. W. *et al.* Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. **J Virol.**, [s.l.], Dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838294>>. Acesso em: 11 Ago. 2017.

HER, Z. *et al.* Active infection of human blood monocytes by chikungunya virus triggers an innate immune response. **J Immunol.**, [s.l.], Maio 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404274>>. Acesso em: 14 Ago. 2017.

HOARAU, J.J.; JAFFAR, B. M. C.; KREJBICH, T. P.; Das, T.; LI-PAT-YUEN, G.; DASSA, B. *et al.* Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. **J Immunol**, [s.l.]: [s.m.], 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404278>>. Acesso em: 16 Ago. 2017.

HONÓRIO, N. A. *et al.* Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, Maio 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000500003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

JAVELLE, E. *et al.* Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. **Neglected trop. Diseases**, [s.l.], Mar. 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003603>>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

Kularatne, S. A. *et al.* Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. **Postgrad Med J.**, [s.l.], Jul. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581242>>. Acesso em: 11 Ago. 2017.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saude Publica**, [s.l.]: [s.m.], 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102017000100606&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em: 16 Ago. 2017.

MADARIAGA, M.; TICONA, E.; RESURRECCION, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **Braz, J Infect Dis**, Salvador, Jan./Fev. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702016000100091&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

MANIGAT, R.; WALLET, F.; ANDRÉ, J. From Past to better public health programme planning for possible future global threats: case studies applied to infection control. **Ann Ist Super Sanità**, [s.l.]: [s.m.], 2011. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-25712010000300002>. Acesso em: 17 Ago. 2017.

MORCERF, C. C. P. *et al.* Chikungunya: arbovirose como problema de saúde em expansão – uma revisão bibliográfica. **Revista rede de cuidados em saúde**, Rio de Janeiro, [s.m.], 2015. Disponível em: <<http://publicacoes.unigranrio.br/index.php/rcs/article/view/2688/1300>>. Acesso em: 22 Ago. 2017.

Moro, M. L. *et al.* Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **J. infect.**, [s.l.], Abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522292>>. Acesso em: 22 Ago. 2017.

Morrison, T. E. Reemergence of Chikungunya Virus. **Journal of Virology**, [s.l.], OUT. 2014. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/88/20/11644.full>>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

PADMAKUMAR, B. *et al.* Comparative evaluation of four therapeutic regimes in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. **Indian J Rheumatol**, [s.l.]: [s.m.], 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0973369810601896>>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

Powers, A. M.; Logue, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J. Gen. Virol**, [s.l.], Set. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698645>>. Acesso em: 23 Ago. 2017.

RAMACHADRAN, V. *et al.* Persistent arthralgia among Chikungunya patients and associated risk factors in Chennai, South India. **J Postgrad Med**, [s.l.]: [s.m.], 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625931>>. Acesso em: 22 Ago. 2017.

REDDY, V. *et al.* Utility of IgM ELISA, TaqMan real-time PCR, reverse transcription PCR, and RT-LAMP assay for the diagnosis of Chikungunya fever., **J Med Virol.**, [s.l.], Nov. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997080>>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

SÁ, P. K. de O.; *et al.* Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases, **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, [s.m.], 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822017000200265&script=sci_abstract>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

SCHILTE, C. *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **Plos Neglected Trop Dis**, [s.l.],[s.m.], 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23556021>>. Acesso em: 09 Ago. 2017.

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations) November 2014. **Med Mal Infect**, [s.l.]: [s.m.], 2015.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/279313162_French_guidelines_for_the_management_of_chikungunya_acute_and_persistent_presentations_November_2014>. Acesso em: 23 Ago. 2017.

TSETSARKIN, K. A. *et al.* Chikungunya Virus emergency is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. **PNAS**, [s.l.]: [s.m.], 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518887>>. Acesso em: 21 Ago. 2017.

VASCONCELOS, P. F. da C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas América? **Revista Pan-Amaz**, [s.l.]: [s.m.], 2015. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v6n2/v6n2a01.pdf>>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

WAYMOUTH, H.E.; ZOUTMAN, D.E.; TOWHEED, T.E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. **Semin Arthritis Rheum**, [s.l.]: [s.m.], 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608542>>. Acesso em: 16 Ago. 2017.

Win, M. K. *et al.* Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. **J Clin Virol.**, [s.l.], Jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674479>>. Acesso em: 08 Ago. 2017.

YASEEN, M. H. *et al.* Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. **BMC Musculoskelet Disord.**, [s.l.]: [s.m.], Jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121301>>. Acesso em: 16 Ago. 2017.

Zamora, M. E. *et al.* Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. **Rev Panam Salud Publica**, [s.l.], Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614481>>. Acesso em: 15 Ago. 2017."