

Infeção por Vírus Chikungunya: Revisão para Clínicos

Chikungunya Virus: A Review to Clinicians

Marta Cerol¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0732-7204>), Giovanna Cezarino² (<https://orcid.org/0000-0003-2134-0525>), Paulo Ferrinho³ (<https://orcid.org/0000-0002-3722-0803>), Rosa Teodósio³ (<https://orcid.org/0000-0001-7330-6930>)

Resumo:

O vírus Chikungunya é um alfavírus re-emergente que tem como vetor mosquitos do género *Aedes*. É endémico em África e, nos últimos anos, propagou-se para o Oceano Índico, Ásia e Américas, onde causou vários grandes surtos. Desde 2007 têm-se verificado pequenos surtos com transmissão autóctone no sul da Europa, dada a expansão do *Aedes albopictus* para este território. Causa doença aguda caracterizada por febre, cefaleia, exantema e artralgia. A artralgia pode progredir e tornar-se persistente. As manifestações atípicas, severas, mas raras, incluem patologia do sistema nervoso central. Está associada a morbilidade por persistência da artralgia, e a mortalidade. O diagnóstico é feito por reação em cadeia da polimerase ou por pesquisa de anticorpos IgM e IgG. Não existe terapêutica antiviral eficaz, sendo recomendado tratamento de suporte para alívio sintomático. As estratégias de controlo do vetor são o único método disponível para controlar os mosquitos do género *Aedes* em meio urbano.

Palavras-chave: Febre de Chikungunya; Vírus Chikungunya.

Abstract:

Chikungunya virus is a re-emerging alphavirus, transmitted by mosquitoes from Aedes species. It is endemic in Africa, and recently it has spread throughout the Indian Ocean, Asia and the Americas, where it has caused several major outbreaks. Since 2007 small outbreaks with autochthone transmission happened in southern Europe, where Aedes albopictus expanded. The disease is characterized by fever, headache, rash and arthralgia with an acute onset. Arthralgia may progress and become persistent. Atypical manifestations, severe but rare, include neurologic disease. It is associated with morbidity, due to persistent arthralgia, and mortality. The diagnosis is performed by polymerase chain reaction or by IgM and IgG antibodies detection. There is no effective antiviral treatment, and therefore supportive care is recommended to relieve symptoms. Vector control strategies are the only available method to control Aedes mosquitoes in urban setting.

Keywords: Chikungunya Fever; Chikungunya virus.

Introdução

O vírus Chikungunya (CHIKV) foi descrito e isolado pela primeira vez durante um grande surto na região da Tanganika, atualmente parte da Tanzânia, em 1952-53.¹ A infeção manifesta-se como uma doença febril associada a artralgias. É endémico nas regiões tropicais e subtropicais de África, sul e sudeste asiático e ilhas do Oceano Índico. Nos últimos anos tem-se assistido a vários surtos com transmissão autóctone em territórios previamente não considerados endémicos, como a Europa e América.

A infeção por CHIKV, devido às elevadas taxas de ataque (proporção da população exposta que é infetada), pode ter importante impacto social e económico, pela quebra de produtividade durante a fase aguda de doença e

pela necessidade de prestação de apoio aos doentes com queixas crónicas.²

Esta infeção tornou-se um diagnóstico diferencial importante a considerar nos viajantes doentes que retornam à Europa provenientes de regiões endémicas, juntamente com a infeção por vírus dengue, vírus Zika e malária.^{3,4} É importante a realização de testes confirmatórios da doença dado o tratamento e prognóstico serem diferentes.

Classificação e transmissão

O CHIKV é um alfavírus, pertencente à família dos *Togaviridae*. Tem um genoma de cadeia simples. Através da sequenciação parcial do envelope proteico E1 viral pode ser agrupado em três linhagens genéticas distintas que partilham um antepassado comum em África: da África Ocidental, da África Oriental/Central/do Sul (ECSA) e da Ásia.⁵⁻⁷

Tem como vetores mosquitos do género *Aedes*, nomeadamente *A. aegypti* e *A. albopictus*, o último considerado previamente um vetor atípico para a transmissão do CHIKV. Atualmente consideram-se ambos vetores principais. Ambos estão presentes nos trópicos e sub-trópicos; o segundo também se encontra em zonas temperadas do globo, com

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

²Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

³Global Health and Tropical Medicine, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

potencial de causar surtos em zonas atualmente não endêmicas.^{8,9} Apenas os mosquitos fêmea transmitem a doença, dado necessitarem de uma refeição de sangue para a maturação dos ovos. Estes mosquitos estão ativos durante o dia. Reproduzem-se em locais que contêm águas paradas, como vasos de plantas, particularmente após a época das monções, quando a densidade do vetor é mais elevada.¹⁰

Estão descritos dois ciclos de transmissão para o CHIKV. O ciclo silvático, documentado nas zonas mais rurais de África e da Ásia, realiza-se entre primatas não humanos e espécies de *Aedes* da floresta. Ocasionalmente, o vírus pode passar para a população humana se houverem atividades que impliquem a proximidade com o ambiente silvático. O ciclo urbano ocorre habitualmente em áreas urbanas de grande densidade populacional, nomeadamente na Ásia, onde existem mosquitos *Aedes*, de forma a manter o ciclo mosquito-humano-mosquito.^{2,11,12}

No surto de 2005-2006 na ilha de Reunião foram pela primeira vez descritos casos de transmissão vertical da doença, que ocorreu em mulheres que apresentavam clínica de doença ativa e RT-PCR (*reverse transcriptase-protein chain reaction*) positiva para CHIKV. A taxa de transmissão vertical para infeção intraparto foi de 48,7%,¹³ semelhante a dados de estudos mais recentes.¹⁴

Em 2017 foi pela primeira vez descrita a presença de CHIKV no leite materno de uma mulher infetada por CHIKV enquanto amamentava o seu filho de três meses. A pesquisa de CHIKV no leite foi positiva ao 3º e 23º dias após o início dos sintomas e negativa ao 27º dia. Foi mantida a amamentação do bebé, que não desenvolveu doença.¹⁵

Epidemiologia molecular

Até 2004 os genótipos encontravam-se em locais geográficos específicos, correspondentes ao seu nome. Após essa data, os grandes surtos identificados em todo o mundo foram causados por linhagens do genótipo ECSA, incluindo os surtos no norte de Itália em 2007 e no sul de França em 2010 e 2014. Desde 2013, também o genótipo da Ásia tem sido causa de surtos nas Caraíbas e no continente Americano.^{2,16}

A proliferação mundial do genótipo ECSA a partir de 2004 esteve relacionada com a emergência de uma nova linhagem do genótipo após um surto com início no Quênia, a linhagem do Oceano Índico (IOL), que se disseminou para os Camarões, Madagáscar e ilha de Reunião. Foram reportados surtos com taxas de ataque elevadas, que chegaram a 50%, e casos graves de doença.^{2,17} No surto na ilha de Reunião, a taxa de ataque foi cerca de 30%.² Nesta ilha o surto foi atípico, dado o vetor responsável pela transmissão do CHIKV ser maioritariamente o *A. albopictus*, espécie antropofílica e com grande distribuição na área, ao invés do *A. aegypti* que tem uma distribuição escassa na ilha, e que era até então considerado o vetor preferencial do CHICKV (Fig. 1).¹⁸

Os estudos realizados demonstraram a existência de uma

mutação pontual no genoma do CHIKV no gene da glicoproteína E1 do envelope (E1:A226V), que ocorreu de forma independente na Ilha de Reunião e na Índia. Esta mutação fez aumentar a transmissibilidade do vírus nos mosquitos *A. albopictus*, e foi comprovado que é diretamente responsável pelo aumento da infecciosidade, disseminação e transmissão do CHIKV por este vetor.^{11,18} Posteriormente, após estudos efetuados em infetados por CHIKV na cidade de Kerala, Índia, em 2009, foi identificada uma segunda mutação pontual no genoma viral, na glicoproteína E2 do envelope (E2:L210Q). Esta mutação, quando sequencial à da glicoproteína E1, também torna o vírus mais infeccioso no *A. albopictus* e a sua transmissão mais eficiente.¹¹ Foram posteriormente identificadas outras mutações com o mesmo efeito quando associadas à mutação descrita em E1.¹⁹ Esta descoberta levanta preocupações importantes ao nível da saúde pública, dado que os surtos de Chikungunya se podem tornar mais graves e envolver uma maior proporção da população, e podem propagar-se a zonas temperadas onde o *A. albopictus* é endémico. Nenhuma das mutações descritas parece alterar a transmissão do CHIKV pelo *A. Aegypti*.¹⁸

Importação e emergência da doença

A propagação do *A. albopictus* para territórios onde antes não estava presente (Europa e Américas), associado à presença de virémias elevadas em viajantes que regressam de áreas endémicas, aumenta o risco do vírus se estabelecer e tornar endémico em novas zonas do globo.⁸ No verão de 2007 ocorreu um surto de infeção por CHIKV na região de Ravena, Itália, que envolveu mais de 200 indivíduos. Foi o primeiro surto descrito com transmissão autóctone fora da zona intertropical. O primeiro caso identificado foi o de um homem que desenvolveu doença febril dois dias após regressar de uma viagem à Índia. A análise filogenética do vírus mostrou que era semelhante a estirpes isoladas no subcontinente Indiano e que continha a mesma mutação que o torna melhor adaptado ao *A. albopictus*, bem estabelecido na zona.²⁰ De forma semelhante, em França verificou-se transmissão autóctone de infeção por CHIKV em 2010 e 2014, num total de 14 casos.^{21,22} Entre os meses de Agosto e Novembro de 2017 foram detetados mais de 200 casos de transmissão autóctone nas regiões de Lázio e Calábria, Itália²³ e 17 casos na zona de Côte d'Azur, França.²⁴ No ano de 2018 não foram detetados casos de transmissão autóctone nos países da União Europeia.²⁵

Em 2013 foi descrita pela primeira vez transmissão local no continente americano, com casos nas ilhas de São Martinho, Martinica, Guadalupe, São Bartolomeu, Dominica e Ilhas Virgens Britânicas.^{26,27} A partir das ilhas das Caraíbas o CHIKV disseminou-se por todos os países da América Central, pela maioria da América do Sul e pelo México.⁷ Em 2014 verificou-se transmissão local de casos na Flórida, Estados Unidos da América (EUA).²⁸

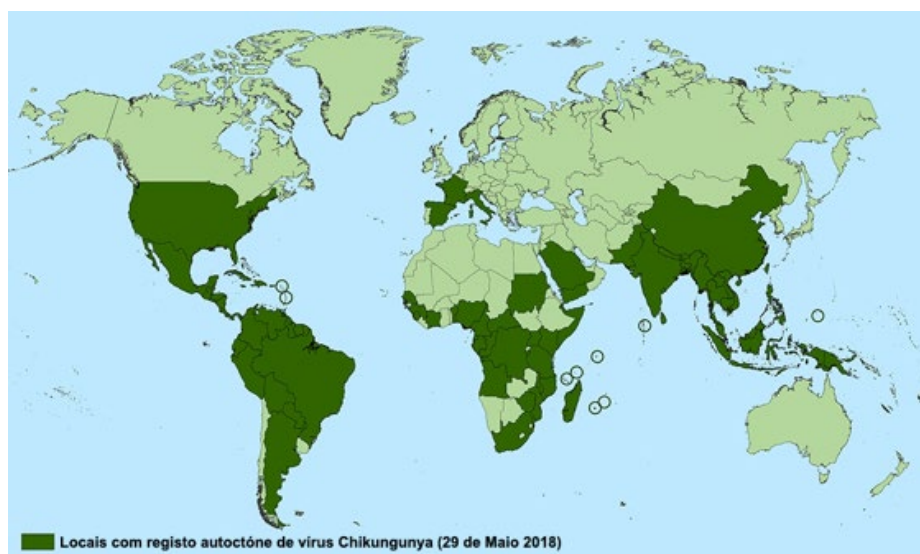


Figura 1: Distribuição mundial do vírus Chikungunya (29 de Maio 2018)

Continuam a ser descritos anualmente múltiplos casos importados de infeção por CHIKV na Europa.^{29,30} Em 2016 o Centro Europeu de Controlo e Prevenção de Doenças (ECDC) alertou que parte de França, Espanha, Alemanha e Itália têm condições ambientais moderadas para a transmissão de CHIKV e, consequentemente, para o desenvolvimento de novos surtos.³¹

Em Portugal não foram descritos até agora casos de transmissão local de infeção por CHIKV.³² Estão, contudo, descritos na literatura dois casos importados de coinfeção Chikungunya/Dengue após viagens a Angola e à Índia.^{33,34} O Programa Nacional Rede de Vigilância de Vetores – REVIVE monitoriza desde 2008 a atividade dos artrópodes em território nacional. Em 2017 foi pela primeira vez identificada em Portugal a presença de *A. albopictus*, na Região Norte.³⁵ Em 2018 foi também identificado na zona de Vilamoura.³⁶ Continua a ser identificada a presença de mosquitos *A. aegypti* na Madeira.³⁶ Nos mosquitos investigados não foi detetada atividade viral de flavivírus patogénicos.^{35,36}

Estima-se que nos vários surtos descritos tenham sido infetados milhões de pessoas em todo o mundo.⁶

Patogénese

A resposta inflamatória que se desenvolve após a infeção por CHIKV coincide com o aumento de mediadores imunes, com posterior infiltração das células imunitárias nas articulações afetadas e tecidos adjacentes.³⁷ Indivíduos com infeção aguda e crónica por CHIKV têm em circulação altas concentrações de citocinas e quimiocinas. Uma meta-análise mostrou que a infeção por CHIKV resulta em aumento de vários mediadores imunes, nomeadamente de citocinas pró-inflamatórias (interferão α e γ e interleucina 6, entre outros), anti-inflamatórias (antagonista do recetor da interleucina 1, interleucinas 4 e 10) e de outras quimiocinas como a proteína induzida pelo interferão γ 10 e o *monocyte chemoattractant protein 1*. O

interferão α é um mediador crítico para a resposta imune anti-CHIKV, tendo sido estabelecido que níveis elevados deste mediador estão associados a níveis elevados de carga viral.³⁸ Um pequeno estudo realizado em doentes com artralgia crónica secundária e infetados por CHIKV mostrou um aumento do número de células T ativadas e efectoras em circulação.³⁹

Os doentes infetados por CHIKV desenvolvem uma resposta humoral importante que é necessária à eliminação do vírus. Anticorpos IgM são produzidos durante a fase aguda e anticorpos neutralizantes IgG anti-CHIKV são identificados após a segunda semana de infeção.³⁷ Anticorpos IgG anti-CHIKV neutralizadores têm como alvo a glicoproteína E2 do envelope viral, e persistem durante pelo menos 21 meses.⁴⁰ Podem, contudo, persistir por um período temporal mais alargado, mantendo imunidade antiviral forte que previne o aparecimento de sintomas em infeção subsequente por CHIKV.³⁷

Outros tipos celulares podem eventualmente ter um papel durante a infeção, nomeadamente células dendríticas e endoteliais, macrófagos, fibroblastos sinoviais e miócitos.⁴¹ O CHIKV infeta também osteoblastos, causando efeito citopático, que contribui para a patologia erosiva articular.³⁷

O mecanismo subjacente à artralgia persistente induzida por CHIKV não está totalmente esclarecido.⁸ Foram sugeridas três hipóteses para explicar porque doentes com infeção por CHIKV desenvolvem artrite crónica: persistência viral, persistência de ácidos nucleicos virais que desencadeiam imunopatologia persistente, ativação imune persistente após a eliminação do vírus.³⁷ São necessários estudos adicionais para esclarecer qual ou quais mecanismos são responsáveis.

Clínica

A infeção por CHIKV tem um período de incubação que varia entre um e 12 dias, com uma média de dois a quatro dias.⁸ Caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, artralguas, mialgias, exantema e cefaleia. Menos frequentemente pode

observar-se conjuntivite, sintomas gastrointestinais e linfadenopatias.^{42,43} As manifestações hemorrágicas são raras.⁴² A sintomatologia é habitualmente auto-limitada, regredindo após uma a duas semanas. As infeções assintomáticas ocorrem entre 3% a 25% dos casos.⁹

As artralguas podem ser sintoma de infeção por CHIKV em 63% a 100% dos indivíduos.² Manifestam-se habitualmente por poliartralgia simétrica que afeta as pequenas articulações das mãos e pés, punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos. Pode apresentar-se com edema, mas a presença de outros sinais inflamatórios é pouco frequente.^{8,42} O envolvimento da articulação tibiotársica parece ser sugestivo de infeção por CHIKV.⁴⁴ As articulações com lesão prévia são particularmente suscetíveis.⁹ Ao contrário da restante sintomatologia de infeção aguda, as artralguas podem persistir e progredir para sintomatologia crónica. Sissoko *et al*, no estudo retrospectivo realizado no surto na Ilha de Reunião, verificaram que 57% dos 147 participantes no estudo mantinham queixas de artralgia persistente ou flutuante 15 meses após o episódio agudo de infeção.⁴⁵ Foram identificados como fatores independentes associados a artralgia persistente a idade superior a 45 anos, artralgia intensa no início do quadro e presença de osteoartrite prévia.⁴⁵ Uma meta-análise recente que incluiu 18 estudos e 5702 doentes verificou que 40,22% mantinham queixas compatíveis com artrite, dor músculo-esquelética ou artralgia inespecífica com duração superior a dois meses, e que nos estudos com seguimento superior a 18 meses, a prevalência de artrite crónica era 32,13%.⁴⁶ É de referir que alguns doentes desenvolvem erosões ósseas secundárias à artrite causada pela infeção pelo CHIKV.⁴⁷

Lesões cutâneas podem estar presentes na apresentação em até 50% dos doentes. Manifestam-se habitualmente como eritema maculopapular no tórax, membros superiores e inferiores que pode ser pruriginoso e durar 2-3 dias, podendo curar com lesões vesico-bolhosas.^{8,42,48,49}

A infeção por CHIKV pode apresentar-se com sintomatologia atípica em 0,3% dos casos.⁵⁰ As manifestações atípicas mais frequentes são do sistema cardiovascular, com insuficiência cardíaca ou arritmia,⁵¹ do sistema nervoso central (SNC), lesão renal aguda pré-renal, pneumonia, alterações cutâneas e insuficiência respiratória.^{48,52}

O CHIKV não é um vírus neurotrópico, mas a infeção pode manifestar-se com patologia do SNC. As manifestações incluem encefalopatia, meningoencefalite, mieloradiculite, mielite, paralisia flácida aguda, oftalmoplegia externa, paralisia facial, surdez neurosensorial e síndrome de Guillain-Barre.^{48,53-55}

Em crianças as complicações neurológicas são causa frequente de hospitalização, sendo as manifestações mais frequentes a encefalite, convulsões febris e encefalopatias agudas. O diagnóstico diferencial de infeção por CHIKV deve ser considerado em zonas endémicas ou durante surtos.^{56,57}

Martínez-Pulgarín *et al*, na sua revisão sobre as

manifestações oftalmológicas da infeção por CHIKV, concluíram que as mais frequentes são conjuntivite, nevríte ótica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte.⁵⁸

Os recém-nascidos infetados por transmissão vertical apresentam-se em todos os casos com febre, dificuldade na alimentação e dor, o edema nas articulações distais pode estar presente em 78,9% dos casos. As manifestações graves são mais frequentes, podendo chegar aos 53%, com sequelas permanentes em 44% dos casos. A transmissão vertical esteve associada a três mortes fetais precoces no surto na ilha de Reunião^{13,59} e a 5,3% das mortes num estudo realizado na América Latina.¹⁴

Em áreas endémicas pode haver coinfeção com outras infeções, nomeadamente outros arbovírus, como o vírus dengue e o vírus Zika. A presença de coinfeção torna o diagnóstico um desafio, uma vez que a clínica e as alterações laboratoriais não serão as típicas.^{60,61}

Durante a infeção por CHIKV, a alteração analítica encontrada mais frequentemente é a linfopenia. Borgherini *et al*, no seu estudo realizado após o surto na Ilha de Reunião, verificaram que 79% dos doentes apresentavam linfopenia e 38,9% apresentavam linfopenia grave, 43,9% apresentavam trombocitopenia, 54,8% hipocalcemia, cerca de 10% aumento da creatinina quinase e menos de 10% apresentavam elevação das enzimas hepáticas superior a duas vezes o limite superior do normal. Nos doentes que necessitaram de internamento verificou-se uma elevação significativa nos valores de creatinina e aspartato transaminase e, em avaliação analítica realizada entre o terceiro e o quinto dia de internamento, objetivou-se trombocitopenia em 51,5%.⁴² Em indivíduos com sintomatologia crónica de artralguas verificou-se um aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C reativa.^{47,62}

Diagnóstico

O diagnóstico de infeção por CHIKV é feito com base em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Considera-se um caso possível de infeção por CHIKV quando se manifesta com febre e artralgia severa ou artrite não explicadas por outra patologia. Se o doente reside ou esteve em áreas epidémicas o caso torna-se provável. Para se considerar um caso confirmado é necessária a confirmação laboratorial da infeção por CHIKV.¹⁰

A confirmação do diagnóstico é feita através de serologia específica, por deteção de RNA viral por RT-PCR ou por isolamento do vírus em amostras biológicas. Até ao quinto dia após o início dos sintomas, o diagnóstico deve ser confirmado por RT-PCR; após o sexto dia ou em amostras em que a pesquisa foi negativa deve ser realizada serologia. Em amostras obtidas tardiamente o diagnóstico é confirmado pela presença de resposta imune (Fig. 2).^{10,63}

A RT-PCR é uma técnica sensível, positiva durante a fase de virémia elevada, até cerca de 1 semana após o início dos sintomas.¹⁰

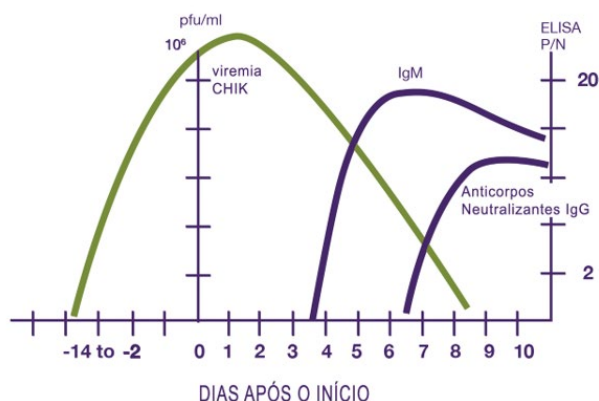


Figura 2: Virêmia e resposta imune após a infecção por vírus Chikungunya

Os anticorpos específicos imunoglobulina M (IgM) podem ser detectados precocemente, a partir do segundo a quinto dias após o início da sintomatologia, em sangue ou líquido céfalo-raquidiano, e persistem até cerca de 3 meses após a

mostrou ter mais sucesso.³ Os resultados obtidos por esta técnica podem demorar até três semanas e apenas deve ser realizada em laboratório de segurança biológica de nível,³ para evitar transmissão viral.^{10,66}

Ainda não estão disponíveis testes rápidos, simples, baratos e confiáveis para utilização em zonas sem acesso a laboratórios com capacidade de realização das técnicas descritas.^{16,66}

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com patologias que têm sintomatologia semelhante, nomeadamente infecção por outros alfavírus, como vírus dengue e vírus Zika,⁶⁷ patologia osteoarticular e malária.¹⁰ O diagnóstico diferencial com infecção por vírus dengue pode ser difícil de realizar com base apenas na clínica e alterações laboratoriais,⁶⁶ no entanto neste não se observam habitualmente artralrias,⁴² sendo mais frequentes a apresentação clínica com discrasia hemorrágica e choque, e analítica com aumento do hematócrito, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia (Tabela 1).⁶⁸

Tabela 1: Comparação das características clínicas e laboratoriais da infecção por vírus Chikungunya, vírus dengue e vírus Zika.

Características clínicas e laboratoriais	Infeção por vírus Chikungunya	Infeção por vírus Dengue	Infeção por vírus Zika
Febre (> 39°C)	+++	++++	+++
Mialgias/artralgia	++++	+++	++
Edema dos membros	-	-	++
Exantema maculo-papular	++	++	+++
Dor retro-orbitária	+	++	+++
Conjuntivite	+	-	+++
Linfadenopatia	++	++	+
Hepatomegália	+++	-	-
Discrasia hemorrágica	-	+	-

Adaptado de Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. Rev Médica del Hosp Gen México. 2016;1-8 (67)

infecção.^{3,64} A resposta IgG pode iniciar-se a partir do segundo dia, apesar de ser mais frequente a partir do quinto dia, e persiste durante anos.³ A pesquisa pode ser feita por imunofluorescência ou por ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), métodos rápidos, sensíveis e que permitem distinguir entre anticorpos IgM e IgG. A detecção de CHIKV por serologia é útil para fazer o diagnóstico diferencial com infecções causadas por outros flavivírus e alfavírus, à exceção do vírus o'nyong-nyong.^{5,65}

O isolamento viral é o teste mais definitivo. Dado que a presença de anticorpos parece impedir o isolamento do vírus, a realização do teste em sangue colhido até dois dias após o início dos sintomas e em indivíduos com anticorpos negativos

Assim, deve pensar-se em diagnóstico alternativo em zonas tropicais onde haja co-circulação de dengue, malária, leptospirose e meningite, nomeadamente quando se verifica ausência de envolvimento articular, quando as queixas de mialgias são predominantes ou na presença de perfil tensional hipotensivo, discrasia hemorrágica, dor abdominal ou febre com duração superior a cinco dias.⁶⁹

O diagnóstico diferencial de poliartalgia após infecção por CHIKV deve ser feito com doenças autoimunes, nomeadamente com artrite reumatoide e espondilartropatia.⁶⁹ Em alguns doentes, a sintomatologia inicial é semelhante à que ocorre nos doentes com artrite reumatóide. Uma percentagem variável de doentes foram diagnosticados com artrite

reumatóide após a infeção aguda por CHIKV,^{44,70,71} o que levanta a possibilidade do CHIKV funcionar como fator desencadeador,⁷² dado ter sido demonstrado que a infeção por CHIKV está associada ao desenvolvimento de subpopulações de linfócitos T comparáveis às que se verificam na artrite reumatoide.³⁹

Tratamento

Não existe terapêutica antiviral eficaz contra a infeção por CHIKV, sendo apenas recomendado tratamento de suporte para alívio sintomático, com o objetivo de controlo da febre e queixas algicas, e tratamento da desidratação e disfunção de órgão.⁷³

A Sociedade Francesa de Doenças Infecciosas elaborou em 2014, com base na opinião de peritos, recomendações para o tratamento das manifestações agudas e persistentes de infeção por CHIKV. Na fase aguda o paracetamol é habitualmente utilizado como antipirético e analgésico ou, caso não seja eficaz no controlo das queixas algicas, pode ser-lhe associado um opióide fraco. Não devem ser administrados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para controlo sintomático até ao 14º dia após início dos sintomas sem ser excluída a infeção por vírus dengue, de forma a não agravar as eventuais manifestações hemorrágicas causadas por esta infeção. A terapêutica com corticoides não está recomendada, dado não apresentar benefício a médio/longo prazo e promover o reaparecimento de artrite após a sua suspensão. Nos doentes que apresentam queixas algicas com duração até três meses, os sintomas devem ser controlados com paracetamol, opióides ou AINEs em dose máxima tolerada e em associação se as queixas algicas o justificarem e, se necessário, fármacos para dor neuropática. A terapêutica com corticoides só deve ser utilizada se houver inflamação poliarticular severa ou resistência ou contraindicação para terapêutica com AINEs, e em dose equivalente a 10 mg/dia de prednisolona durante cinco dias, com redução progressiva nos 10 dias seguintes. Pode ainda ser utilizada terapêutica anti-inflamatória local, tópica ou por infiltração, e fisioterapia. Os doentes que mantêm queixas algicas após três meses do início do quadro, e após exclusão de doença auto-imune como etiologia, devem ser avaliados por reumatologista e o tratamento deve ser individualizado. Podem ser utilizados fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo metotrexato.⁶⁹

Foram realizados vários pequenos estudos sobre alternativas terapêuticas em doentes com queixas reumatológicas ou músculo-esqueléticas crónicas causadas pelo CHIKV.⁷⁴⁻⁷⁷ Um estudo randomizado realizado em 2014 por Chopra *et al*, com seguimento durante 24 semanas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre doentes tratados com hidroxicloroquina 250mg/dia e meloxicam 7,5 mg/dia.⁷⁵ Ravindan *et al*, num estudo randomizado prospetivo, controlado e *open label* realizado em 2017 com 72 doentes com artrite persistente causada por infeção por CHIKV, comparou a eficácia

da combinação de terapêutica DMARD tripla (metotrexato 15 mg/semana, sulfazalazina 1 g/dia e hidroxicloroquina 400 mg/dia) com a monoterapia com hidroxicloroquina 400 mg/dia, e mostrou que a terapêutica combinada teve eficácia superior à monoterapia com hidroxicloroquina neste grupo de doentes.⁷⁷ Duas revisões sistemáticas realizadas referentes ao tratamento de artralguas crónicas secundárias a infeção por CHIKV verificaram algum benefício após terapêutica com metotrexato, hidroxicloroquina, ribavirina e colchicina.^{78,79}

No entanto, a evidência mostrou-se inconclusiva, dado as amostras serem pequenas e os períodos de seguimento não serem prolongados o suficiente. São necessários novos estudos para determinar qual o curso de tratamento mais adequado nas formas persistentes da doença articular causada por infeção por CHIKV.

Prognóstico

Habitualmente, a infeção por CHIKV é uma infeção benigna. No entanto, em alguns doentes, queixas articulares debilitantes podem permanecer durante anos.³⁷

Van Aalst *et al*, na sua revisão sistemática acerca das sequelas a longo prazo da infeção por CHIKV, verificaram que as queixas de artralguas persistem em 5% a 60,8% dos casos aos 12-13 meses, e que aos 18 meses 16,2% mantinham limitação funcional moderada a severa. As articulações mais afetadas foram as das mãos, tornozelos e joelhos. Foram ainda descritos alopecia e depressão, esta última com maior incidência nos doentes com artralgia persistente.⁵⁹

Após a infeção por CHIKV, deve ser sistematicamente pesquisada a persistência de inflamação articular.⁸⁰ Esta avaliação deve ser precoce de forma a evitar que se estabeleça destruição articular. Assim, sugere-se a referenciação para avaliação por reumatologia de doentes que mantenham queixas algicas poliarticulares de características inflamatórias com duração superior a três meses após a infeção por CHIKV.⁷⁰ Por outro lado, aquando da avaliação de doentes em zonas não endémicas de CHIKV com queixas de poliartrite simétrica com duração superior a seis semanas, deve ser considerada a infeção por CHIKV como diagnóstico diferencial das queixas se se verificar clínica prévia compatível com infeção aguda ou história epidemiológica. Em doentes com diagnóstico de artrite reumatóide com história de clínica ou possível exposição, pode ser necessário realizar serologia para CHIKV para distinguir entre um período de agudização da doença e agravamento por infeção por CHIKV.³⁹

O surto na ilha de Reunião foi o primeiro onde foram descritas mortes pela infeção por CHICKV, que se suspeita ter sido a causa ou ter contribuído para a morte de 203 pessoas, cerca de 1/1000 indivíduos.⁵² Desde essa altura, têm sido registados óbitos atribuídos à infeção no Brasil.^{81,82} Na presença de infeção severa com envolvimento sistémico com necessidade de internamento a mortalidade é elevada, podendo chegar aos 30%.^{48,53}

Da análise realizada após o surto na ilha de Reunião, concluiu-se que são fatores de risco independentes para complicação grave da doença idade superior a 65 anos e a presença de comorbidades prévias, sendo a idade superior a 85 anos o único fator de risco independente para mortalidade.⁴⁸

Prevenção

Atualmente, o controlo de vetores é o único método disponível contra os mosquitos *Aedes* em meio urbano, e inclui a pulverização com inseticida e o controlo dos locais de reprodução. Contudo, não se mostrou eficaz na restrição geográfica do *A. aegypti* e do *A. Albopictus*.²

Em resposta à baixa eficácia dos métodos tradicionais de controlo vetorial estão a ser estudadas várias formas de eliminação ou modificação da fauna local de mosquitos *Aedes*. As técnicas de esterilização de insetos são realizadas em insetos macho e incluem a esterilização por irradiação, a infeção com bactérias simbióticas *Wolbachia* e a inclusão de genes letais dominantes. Estas técnicas ainda são difíceis de aplicar de forma generalizada, dado ser necessária a separação entre machos e fêmeas antes da libertação para o ambiente, um processo extremamente laborioso.⁸³

Considerando que os humanos são os únicos hospedeiros amplificadores nos surtos urbanos,¹⁰ e que a infeção leva a desenvolvimento de imunidade protetora para a vida, a vacinação é uma boa opção para o controlo da doença. Atualmente, não há nenhuma vacina disponível no mercado. O Instituto de Investigação Médica de Doenças Infeciosas do Exército dos EUA desenvolveu uma vacina viva atenuada em 1962 e, apesar dos ensaios clínicos de Fase I/84 e de Fase II/85 terem demonstrado segurança e imunogenicidade da vacina, não houve progressão da investigação. Vários outros candidatos a vacinas foram produzidos e testados em modelos animais com resultados favoráveis.^{86,87} As mais recentes, uma vacina de ADN com partícula *virus-like*⁸⁸ e uma vacina viva recombinante baseada no vírus do sarampo,⁸⁹ foram testadas em ensaio clínico de Fase I em 2012 e 2014, respetivamente, apresentando ser imunogénicas, seguras e bem toleradas.

Contudo, perante a disseminação de infeções com mortalidade elevada, como infeção por vírus dengue e a encefalite japonesa, tem sido atribuída baixa prioridade à pesquisa de uma vacina contra a Chikungunya, que continua a ser uma doença infecciosa negligenciada. Como o desenvolvimento de uma vacina e a realização de ensaios clínicos são extremamente dispendiosos, pode não haver mercado estável para distribuição da mesma suficientemente grande que justifique o investimento.^{31,87,90}

Assim, perante a inexistência de uma vacina ou de tratamento eficaz, o foco da prevenção deve ser colocado nas medidas de proteção individual. Os viajantes que pretendem deslocar-se a países com transmissão ativa de CHIKV deverão ser incentivados a utilizar ativamente as medidas de evicção da picada de mosquito. Recomenda-se a aplicação de repelentes

de insetos contendo DEET (NN-dietil-meta-toluamida), IR3535 (3-[*N*-acetyl-*N*-butyl]-aminopropionic acid ethyl ester) ou icaridina (1-piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-propylester) em toda a área de pele exposta ao ambiente, com a frequência indicada pelos fabricantes.^{68,73,91} Devem procurar alojamentos que disponham de ar condicionado ou, na sua ausência, proteger-se com rede mosquiteira durante a noite. As crianças em carrinhos de bebé devem ser protegidas com rede mosquiteira, preferencialmente impregnada com permetrina.^{10,68,73,91} Aconselha-se a utilização de vestuário largo, de cores claras e que diminua a exposição corporal à picada dos mosquitos.^{10,91} É ainda recomendado que doentes potencialmente infetados por CHIKV estejam protegidos por rede mosquiteira, de forma a evitar picadas de mosquitos e diminuir a propagação da doença.⁶⁸

Conclusão

As epidemias causadas nos últimos anos pelo CHIKV resultaram da disseminação rápida a partir de África, onde é endémico para o Oceano Pacífico, Ásia e Américas. A adaptação a um vetor com maior dispersão geográfica faz prever a expansão da doença a novos territórios. Atualmente não há circulação de CHIKV em Portugal. No entanto, o risco de tal acontecer é grande dada a fácil circulação de pessoas para áreas onde o vírus é endémico, a presença de vetores competentes no território e a suscetibilidade da população. Assim, devemos estar preparados e fazer uma vigilância adequada, para detetarmos de forma precoce casos de doença e evitarmos um surto de grandes dimensões. Apesar de ser uma doença habitualmente benigna, pode manifestar-se de forma grave e está associada a importante morbidade. As medidas de controlo vetorial são a única forma de prevenir a doença. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Marta Cerol – anamcmachado@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

Av. Bernardo Santareno 3737B, 2005-177 Santarém

Received / Recebido: 11/09/2019

Accepted / Aceite: 24/01/2020

Publicado / Published: 17 de Março de 2020

REFERÊNCIAS

1. FRobinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–1953. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957;51:238–40. doi:10.1016/0035-9203(57)90022-6.
2. Horwood PF, Buchy P. Chikungunya. *Rev Sci Tech.* 2015;34:479–89. doi:10.1016/B978-1-4377-1738-9.00095-5.
3. Panning M, Grywna K, Van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean Region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:416–22. doi:10.3201/eid1403.070906.
4. Patterson J, Sammon M, Garg M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *West J Emerg Med.* 2016;17:671–9. doi:10.5811/westjem.2016.9.30904.
5. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: Evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000;81:471–9. doi:10.1099/0022-1317-81-2-471.
6. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis.* 2017;58:69–76. doi:10.1016/j.ijid.2017.03.006.
7. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res.* 2015;120:32–9. doi:10.1016/j.antiviral.2015.04.016.
8. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: A re-emerging virus. *Lancet.* 2012;379:662–71. doi:10.1016/S0140-6736(11)60281-X.
9. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife.* 2015;4:1–18. doi:10.7554/eLife.08347.
10. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Guidelines for prevention and control of Chikungunya fever. Geneva: WHO; 2009.
11. Tssetsarkin KA, Weaver SC. Sequential Adaptive Mutations Enhance Efficient Vector Switching by Chikungunya Virus and Its Epidemic Emergence. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1002412. doi:10.1371/journal.ppat.1002412.
12. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015;64:144–52. doi:10.1016/j.jcv.2014.08.032.
13. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008;5:0413–23. doi:10.1371/journal.pmed.0050060.
14. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB Del. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;51:85–8. doi:10.1016/j.ijid.2016.09.009.
15. Campos GS, Albuquerque Bandeira AC, Diniz Rocha VF, Dias JP, Carvalho RH, Sardi SL. First Detection of Chikungunya Virus in Breast Milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1015–7. doi:10.1097/INF.0000000000001658.
16. Sam I-C, Kümmerer BM, Chan Y-F, Roques P, Drosten C, AbuBakar S. Updates on Chikungunya Epidemiology, Clinical Disease, and Diagnostics. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2015;15:223–30. doi:10.1089/vbz.2014.1680.
17. Kariuki Njenga M, Nderitu L, Ledermann JP, Ndirangu A, Logue CH, Kelly CHL, et al. Tracking epidemic Chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. *J Gen Virol.* 2008;89:2754–60. doi:10.1099/vir.0.2008/005413-0.
18. Tssetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3:1895–906. doi:10.1371/journal.ppat.0030201.
19. Tssetsarkin KA, Chen R, Yun R, Rossi SL, Plante KS, Guerbois M, et al. Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat Commun.* 2014;5:1–14. doi:10.1038/ncomms5084.
20. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet.* 2007;370:1840–6. doi:10.1016/S0140-6736(07)61779-6.
21. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souarès Y, Failoux AB, et al. Chikungunya virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:910–3. doi:10.3201/eid1705.101873.
22. Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparç-Goffart I, L'ambert G, Cochet A, et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, september to october 2014. *Euro Surveill.* 2015;20:1–6. doi:Euro Surveill. 2015;20(17):pii=21108.
23. European Center for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report - Week 44, 29 October-4 November 2017. *Eur Cent Dis Prev Control.* 2017:1–17.
24. Santé Publique France. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2017. [consultado 19 de Dezembro de 2017]. Disponível em: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-dengue-et-zika-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropol>.
25. European Center for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report - Week 4, 20-26 January 2019. *Eur Cent Dis Prev Control.* 2019:1–11.
26. Leparç-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, De Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383:514. doi:10.1016/S0140-6736(14)60185-9.
27. Feldstein LR, Ellis EM, Rowhani-Rahbar A, Elizabeth Halloran M, Ellis BR. The first reported outbreak of chikungunya in the U.S. Virgin Islands, 2014-2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:885–9. doi:10.4269/ajtmh.16-0288.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chikungunya virus in the United States 2017. [consultado 19 de Dezembro de 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/united-states.html>.
29. Fortuna C, Remoli ME, Rizzo C, Benedetti E, Fiorentini C, Bella A, et al. Imported arboviral infections in Italy, July 2014-October 2015: a National Reference Laboratory report. *BMC Infect Dis.* 2017;17:216. doi:10.1186/s12879-017-2320-1.
30. European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Chikungunya fever virus disease. *Eur Cent Dis Prev Control.* 2016. [consultado 19 de Dezembro de 2017]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/chikungunya-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>.
31. Nsoesie EO, Kraemer MU, Golding N, Pigott DM, Brady OJ, Moyes CL. Global distribution and environmental suitability for chikungunya virus, 1952 to 2015. *Euro Surveill.* 2016;21:1–22. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.20.30234.Global.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017 - Chikungunya virus disease. Solna: ECDC; 2019.
33. Parreira R, Centeno-Lima S, Lopes A, Portugal-Calisto D, Constantino A, Nina J. Dengue virus serotype 4 and chikungunya virus coinfection in a traveller returning from Luanda, Angola, January 2014 Dengue virus serotype 4 and chikungunya virus coinfection in a traveller returning from Luanda. *Angola Euro Surveill.* 2014;19.
34. Paulo CO, Zé-Zé L, Jordão S, Pena ER, Neves I, Alves MJ. Dengue virus serotype 3 and Chikungunya virus co-infection in a traveller returning from India to Portugal, November 2016. *IDCases.* 2017;9:30–3. doi:10.1016/j.idcr.2017.03.015.
35. Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac: Departamento de Doenças Infeciosas. REVIVE 2017: Culiçídeos e Ixodídeos. 2018.
36. Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac: Departamento de Doenças Infeciosas. REVIVE 2018: Culiçídeos e

- Ixodídeos. 2019.
37. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e107–17. doi:10.1016/S1473-3099(16)30385-1.
 38. Teng T-S, Kam Y-W, Lee B, Hapuarachchi HC, Wimal A, Ng L-C, et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *J Infect Dis*. 2015;211:1925–35. doi:10.1093/infdis/jiv049.
 39. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Brief Report: Chikungunya Viral Arthritis in the United States: A Mimic of Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1214–20. doi:10.1002/art.39027.
 40. Parreira R, Conceição C, Centeno-Lima S, Marques N, Saraiva J da C, Abreu C, et al. Angola's 2013 dengue outbreak: Clinical, laboratory and molecular analyses of cases from four Portuguese institutions. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:1210–5. doi:10.3855/jidc.4910.
 41. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:420–9. doi:10.1038/nr-rheum.2012.64.
 42. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Moullec NL, Becquart JP, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1401–7. doi:10.1086/517537.
 43. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: Bending over the Americas and the rest of the world. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20:91–8. doi:10.1016/j.bjid.2015.10.004.
 44. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Jt Bone Spine*. 2018;85:207–10. doi:10.1016/j.jbspin.2017.01.014.
 45. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on reunion island: Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:1–6. doi:10.1371/journal.pntd.0000389.
 46. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda Urbano-Garzón S, Sebastian Hurtado-Zapata J. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1849–58. doi:10.1002/acr.22900.
 47. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104:392–9. doi:10.1016/j.trstmh.2010.01.011.
 48. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137:534. doi:10.1017/S0950268808001167.
 49. Azevedo R do S da S, Oliveira CS, Vasconcelos PF da C. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Publica*. 2015;49. doi:10.1590/S0034-8910.2015049006219.
 50. Soumahoro M-K, Boelle P-Y, Gaü Zere B-A, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya epidemic on La Réunion Island in 2005–2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:1–9. doi:10.1371/journal.pntd.0001197.
 51. Villamil-Gómez WE, Ramirez-Vallejo E, Cardona-Ospina JA, Silvera LA, Rodríguez-Morales AJ. Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:510–2. doi:10.1016/j.tmaid.2016.06.004.
 52. de Valk H, Ballez J-L, Ilef D, Rachou E, Larrieu S, et al. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:727–31. doi:10.4269/ajtmh.2007.77.727.
 53. Tandale B V., Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah S V., et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol*. 2009;46:145–9. doi:10.1016/j.jcv.2009.06.027.
 54. Pereira LP, Villas-Bôas R, Scott SS de O, Nóbrega PR, Sobreira-Neto MA, de Castro JDV, et al. Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: Report of 2 cases with neuroimaging findings. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:413–6. doi:10.1590/0037-8682-0449-2016.
 55. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT, Soares CN. Manifestações neurológicas das infecções pelos vírus zika e chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74:937–43. doi:10.1590/0004-282X20160138.
 56. Robin S, Ramful D, Le Seach F, Jaffar-Bandjee M-C, Rigou G, Alessandri J-L. Neurologic manifestations of pediatric Chikungunya infection. *J Child Neurol*. 2008;23:1028–35. doi:10.1177/0883073808314151.
 57. Doughty CT, Yawetz S, Lyons J. Emerging Causes of Arbovirus Encephalitis in North America: Powassan, Chikungunya, and Zika Viruses. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17. doi:10.1007/s11910-017-0724-3.
 58. Martínez-Pulgarín DF, Chowdhury FR, Villamil-Gomez WE, Rodríguez-Morales AJ, Blohm GM, Paniz-Mondolfi AE. Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:451–7. doi:10.1016/j.tmaid.2016.05.008.
 59. van Aalst M, Nelen CM, Goorhuis A, Stijns C, Grobusch MP. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2017;15:8–22. doi:10.1016/j.tmaid.2017.01.004.
 60. Jain J, Dubey SK, Shrinet J, Sunil S. Dengue Chikungunya co-infection: A live-in relationship?? *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492:608–16. doi:10.1016/j.bbrc.2017.02.008.
 61. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutiérrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1–12. doi:10.1186/s12879-018-2976-1.
 62. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2921–2. doi:10.1002/art.23753.
 63. Johnson BW, Russell BJ, Goodman CH. Laboratory diagnosis of chikungunya virus infections and commercial sources for diagnostic assays. *J Infect Dis*. 2016;214:S471–4. doi:10.1093/infdis/jiw274.
 64. Shukla J, Khan M, Tiwari M, Sannarangaiah S, Sharma S, Rao PVL, et al. Development and evaluation of antigen capture ELISA for early clinical diagnosis of chikungunya. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65:142–9. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.017.
 65. Blackburn NK, Besselaar TG, Gibson G. Antigenic relationship between chikungunya virus strains and o'nyong nyong virus using monoclonal antibodies. *Res Virol*. 1995;146:69–73. doi:10.1016/0923-2516(96)80591-7.
 66. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/834371.
 67. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2016;1–8. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.011.
 68. United States National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Pan American Health Organization. Preparedness and Response for Chikungunya Virus. Washington: PAHO; 2011.
 69. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect*. 2015;45:243–63. doi:10.1016/J.MEDMAL.2015.05.007.
 70. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006–2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:1–18. doi:10.1371/journal.pntd.0003603.
 71. Ganu M, Ganu A. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:83–6.
 72. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1–11. doi:10.1155/2013/973516.
 73. World Health Organization (WHO). Chikungunya: Fact sheet No327 2017. [consultado 6 de Dezembro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>.
 74. Ahmed M, Shantharam N, Visweswara Reddy YJ. Randomized Clinical Trial in Chikungunya Arthritis Cases. *J Evol Med Dent Sci*. 2012;1:841–7. doi:10.14260/jemds/135.
 75. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of Chloroquine and Inflammatory Cytokine Response in Patients With Early Persistent Musculoskeletal Pain and Arthritis Following Chikungunya Virus Infection. *Arthritis*

- Rheumatol. 2014;66:319–26. doi:10.1002/art.38221.
76. Padmakumar B, Jayan JB, Menon RM, Krishnankutty B, Payippallil R, Nisha R. Comparative evaluation of four therapeutic regimes in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. *Indian J Rheumatol*. 2009;4:94–101. doi:10.1016/S0973-3698(10)60189-6.
 77. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1335–40. doi:10.1007/s10067-016-3429-0.
 78. Martí-Carvajal A, Ramon-Pardo P, Javelle E, Simon F, Aldighieri S, Horvath H, et al. Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0179028.
 79. Sales GMPG, Barbosa ICP, Canejo Neta LMS, Melo PL de, Leitão R de A, Melo HM de A. Treatment of chikungunya chronic arthritis: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64:63–70. doi:10.1590/1806-9282.64.01.63.
 80. Javelle E, Gautret P, Ribéra A, Gaüzère BA, Cabié A, Corail PR, et al. The challenge of chronic chikungunya. *Travel Med Infect Dis*. 2017;15:3–4. doi:10.1016/j.tmaid.2017.02.002.
 81. de Brito CAA, Teixeira MG. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112:650–1. doi:10.1590/0074-02760170124.
 82. Sá PK de O, Nunes M de M, Leite IR, Campelo M das GL das C, Leão CFR, de Souza JR, et al. Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: Report of four fatal cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:265–8. doi:10.1590/0037-8682-0375-2016.
 83. Ritchie SA, Johnson BJ. *Advances in Vector Control Science: Rear-and-Release Strategies Show Promise... but Don't Forget the Basics*. *J Infect Dis*. 2017;215:S103–8. doi:10.1093/infdis/jiw575.
 84. McClain DJ, Pittman PR, Ramsburg HH, Nelson GO, Rossi CA, Mangiafico JA, et al. Immunologic Interference from Sequential Administration of Live Attenuated Alphavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 1998;177:634–41.
 85. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62:681–5. doi:10.4269/ajtmh.2000.62.681.
 86. Ramsauer K, Tangy F. Chikungunya virus vaccines: Viral vector-based approaches. *J Infect Dis*. 2016;214:S500–5. doi:10.1093/infdis/jiw369.
 87. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control chikungunya virus. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1–29. doi:10.1128/CMR.00104-16.
 88. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2014;384:2046–52. doi:10.1016/S0140-6736(14)61185-5.
 89. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, Putnak RJ, Thomas SJ, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:519–27.
 90. Rezza G. Do we need a vaccine against chikungunya? *Pathog Glob Health*. 2015;109:170–3. doi:10.1179/2047773215Y.0000000017.
 91. Mutebi JP, Hawley WA, Brogdon WG. Protection against Mosquitoes, Ticks, & Other Arthropods. *CDC Yellow B 2018 Heal Inf Int Travel*. 2017. [consultado 20 de Dezembro de 2017]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods>.