

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA**

**GERTRAUDES DA SILVA GOMES  
HENRIQUE CRUZ FRIZERA  
LARA GRAZZIOTTI CEOLIN**

**FEBRE CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**VITÓRIA  
2015**

GERTRAUDES DA SILVA GOMES  
HENRIQUE CRUZ FRIZERA  
LARA GRAZZIOTTI CEOLIN

**FEBRE CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM –, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Regina Célia Tonini

Coorientador: Moacir Soprani

VITÓRIA  
2015

GERTRAUDES DA SILVA GOMES

HENRIQUE CRUZ FRIZERA

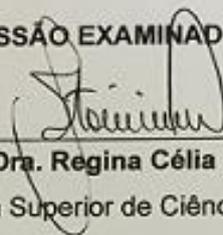
LARA GRAZZIOTTI CEOLIN

## FEBRE CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM –, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Aprovado em 18 de Setembro de 2015.

### COMISSÃO EXAMINADORA



**Prof. Dra. Regina Célia Tonini**

Escola Superior de Ciências da Santa  
Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM

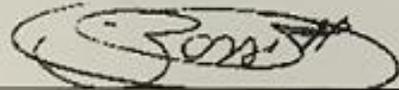
Orientadora



**Dr. Moacir Soprani**

Hospital Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – HSCMV

Coorientador



**Dr. Bil Randerson Bassetti**

Hospital da Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória - HSCMV

## RESUMO

Recentemente o Programa Nacional de Controle da Dengue passou a fazer também a vigilância e o controle da Chikungunya. Trata-se da doença causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV) e que pode infectar humanos por meio da picada, principalmente, dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e é devido à transmissão através do *A. aegypti* que este vírus pode atingir distribuição ampla no território nacional, da mesma forma que ocorreu com a dengue. A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, alguns estudos mostram que até 70% apresentam infecção sintomática. As características clínicas, marcantes da doença são febre alta (maior que 39° C) e poliartralgia. Sintomas articulares são usualmente simétricos e bilaterais, e podem levar a importante perda da capacidade funcional. Outros sintomas incluem, dor de cabeça, mialgia, artrites, conjuntivite, náusea e vômitos, rash maculopapular. Segundo o último boletim epidemiológico (volume 46, nº 24, 2015) foram notificados 9.084 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya. Destes, 3.554 foram confirmados, sendo 123 por critério laboratorial e 3.431 por critério clínico-epidemiológico; 5.217 continuam em investigação. O risco de disseminação da infecção pelo CHIKV é alto devido à importação por viajantes, vetores competentes (mesmos vetores da dengue) e população susceptível. É fundamental que os profissionais de saúde fiquem atentos para o diagnóstico clínico oportuno dos casos suspeitos, segundo definições do próprio Ministério da Saúde. O Brasil já se encontra capacitado para confirmar a infecção na rede de laboratórios de referências para arboviroses.

**Palavras-chave:** Febre da Chikungunya. Dengue. Artralgia. *Aedes aegypti*. Epidemia.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus da Chikungunya
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
HI	Inibição da Hemoaglutinação
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
IFA	Imunofluorescência Indireta
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MCP1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MNT	Microneutralização
OMS	Organização Mundial de Saúde
RT-PCR	Teste de Cadeia Polimerase do Vírus
TNF	Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	8
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>11</b>
5.1	EPIDEMIOLOGIA E PATOGENIA .....	11
5.1.1	Situação epidemiológica.....	11
5.1.2	Agente etiológico.....	12
5.1.3	Reservatórios.....	13
5.1.4	Vetores.....	13
5.1.5	Modo de transmissão .....	13
5.1.6	Período de incubação.....	14
5.1.7	Susceptibilidade e imunidade .....	14
5.1.8	Patogenia.....	15
5.2	QUADRO CLÍNICO .....	17
5.3	DIAGNÓSTICO.....	20
5.4	TRATAMENTO .....	22
5.5	PREVENÇÃO .....	22
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
	<b>ANEXO A – Mapa da distribuição dos casos importados de febre de chikungunya</b> .....	<b>31</b>
	<b>ANEXO B – Tabela de municípios com registros de casos autóctones de febre de chikungunya</b> .....	<b>32</b>

<b>ANEXO C – Fluxograma da febre de chikungunya .....</b>	<b>33</b>
---	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

A febre da Chikungunya é um agravo de etiologia viral, tendo como único agente o vírus CHIKV, um RNA vírus da família *Togaviridae* do gênero *Alphavirus* que desde de sua primeira descrição em 1950 na Tânzania (onde ocorreu um surto até então atribuído ao vírus da Dengue) apresenta importante relevância clínica devido, justamente, ao difícil diagnóstico diferencial com a Arbovirose mais comum no mundo e em destaque na cenário epidemiológico atual do nosso país: a Dengue.<sup>1</sup>

O nome Chikungunya tem origem em uma palavra Makonde e significa “aqueles que se dobram” indicando a aparência encurvada do paciente acometido originada devido a artralgia, manifestação clínica característica da doença.<sup>2</sup>

Pela primeira vez na história, foi documentado um caso de transmissão autóctone da febre da Chikungunya nas Américas e no Caribe em 2013. A seguir, foi confirmado, no Oiapoque, ocorrência no Brasil. Até 09 de julho de 2015, foram notificados 8.644 casos autóctones no país, sem notificação de casos alóctones. A provável introdução viral na América parece ter sido oriundo de 2 genótipos diferentes. Isso porque, o genótipo viral isolado no Oiapoque e no Caribe não é o mesmo do encontrado na Bahia.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas são extremamente similares as da dengue – febre de início agudo, dores articulares e musculares, cefaleia, náusea, fadiga e exantema. O principal sintoma, que é marcante da doença, é a artralgia intensa, importante na diferenciação clínica-epidemiológica com a dengue. Após a abertura do quadro a Chikungunya pode evoluir de 2 formas: fase sugaguda e crônica. Distinguindo dos casos de dengue, onde pode-se encontrar importantes taxas de letalidade, porém com baixa morbidade, a Chikungunya apresenta-se com um quadro mais brando e, conseqüentemente com menor letalidade. Entretanto, a artralgia pode persistir resultando em redução da produtividade e da qualidade de vida.<sup>2</sup>

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica descritiva referente ao vírus Chikungunya.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Alertar sobre a ameaça potencial do CHIKV e sua apresentação clínica, o diagnóstico e o gerenciamento dos casos;
- II. Estruturar uma revisão de literatura atualizada, com ênfase na apresentação clínica e no perfil epidemiológico da doença;
- III. Orientar os estudantes de medicina sobre a importância de se conhecer as manifestações clínicas e o perfil epidemiológico da Chikungunya, com o intuito de evidenciar a importância do diagnóstico diferencial com dengue.

### 3 JUSTIFICATIVA

O vírus CHIKV tem a capacidade de emergir, reemergir e propagar-se rapidamente em novas áreas, com alto risco de introdução devido importação por viajantes, vetores competentes e população suscetível.<sup>7</sup>

A febre chikungunya apresenta semelhanças com a Dengue, doença de grande importância epidemiológica. Essa apresentação clínica dificulta o manejo da doença, sendo importante sua inclusão como diagnóstico diferencial de síndrome dengue – like.<sup>5</sup>

Esta revisão descritiva pretende discutir e aprofundar o conhecimento quanto a epidemiologia e distribuição atual da doença e detecção precoce visando minimizar o risco de importação e transmissão sustentada no país.<sup>2</sup>

#### **4 METODOLOGIA**

Esta revisão bibliográfica foi realizada no segundo semestre de 2015, por meio de busca ativa de publicações na literatura internacional e nacional, através de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises publicados sobre o assunto nos últimos dez anos (2005-2015) e disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, LILACS, Pubmed, Scielo e publicações de instituições de saúde.

Foram selecionados textos de relevância, publicados em revistas reconhecidas e conceituadas.

## 5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 EPIDEMIOLOGIA E PATOGENIA

#### 5.1.1 Situação epidemiológica

Os primeiros relatos de febre, exantema e artrite aparentando ser CHIKV foram descritos no início de 1770. Entretanto, o vírus não foi isolado no soro humano ou de mosquitos até a epidemia que inicialmente foi atribuída a Dengue na Tanzânia no período de 1952-1953. Após as primeiras descrições, dois padrões de transmissão distintos foram descritos: um silvestre e periurbano na África (*Aedes spp*) e outro urbano na Ásia (*A. aegypti*). Até então, poucos casos clínicos graves e nenhum óbito haviam sido associados à infecções por este vírus.<sup>1,2</sup>

A partir de 2005, pequenas mutações na proteína E1 do envelope viral na variante ECSA permitiram melhor adaptação viral a um novo vetor cosmopolita (*Aedes albopictus*). Isto contribuiu para uma grande expansão da doença para o Oceano Índico e, posteriormente, Ásia e Europa. Ainda em 2005, o vírus chegou às Ilhas Reunião após um surto ocorrido no Quênia. Nesta epidemia que atingiu cerca de 40% da população, muitos casos graves foram documentados e confirmados laboratorialmente, com letalidade de estimada em 1/1.000 casos.<sup>2</sup>

Até então Chikungunya era uma entidade clínica desconhecida das populações residentes nas Américas e, principalmente dos brasileiros. Não demandando relevante atenção e esforço das autoridades sanitárias a fim de controlar e evitar a disseminação da doença. Entretanto, em 2013 foi documentado no Caribe o primeiro caso autóctone da doença no continente Americano e, a seguir foi confirmado o primeiro caso da doença no Brasil, na cidade de Oiapoque.<sup>2</sup>

Atualmente, Chikungunya passou a apresentar relevante importância, e até mesmo um quadro de “alarme” para as autoridades e para população brasileira. Isso não apenas pela morbidade significativa da doença, mas por fazer diagnóstico diferencial com a dengue. Então, a partir de 2014 o Ministério da Saúde passou a emitir Boletins Epidemiológicos para Monitoramento não só da dengue, mas como também da Chikungunya.<sup>1</sup>

Até o presente momento, o último Boletim Epidemiológico (volume 46, nº 24, 2015) disponível para consulta no Portal da Saúde do MS para Monitoramento dos casos de Dengue e Chikungunya até a semana epidemiológica 30 revela que em 2014, entre as Semanas Epidemiológicas 37 e 53, foram notificados 3.657 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya em oito municípios, pertencentes aos estados da Bahia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul, e ao Distrito Federal. Também foram registrados casos importados confirmados por laboratório, nas seguintes Unidades da Federação: Amazonas, Ceará, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo (Anexo A).<sup>3</sup>

Em 2015 foram notificados 9.084 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya. Destes, 3.554 foram confirmados, sendo 123 por critério laboratorial e 3.431 por critério clínico-epidemiológico; 5.217 continuam em investigação (Anexo B).<sup>3</sup>

### **5.1.2 Agente etiológico**

A febre Chikungunya é uma arbovirose causada pelo RNA vírus Chikungunya (CHIKV), da família Togaviridae e do gênero Alphavirus descrito pela primeira vez em 1950, na região que hoje corresponde à Tanzânia, durante um surto atribuído inicialmente ao vírus Dengue. Na África, os vírus mantêm-se em um ciclo de transmissão silvestre, entre macacos e pequenos mamíferos - como morcegos -, e em mosquitos do gênero *Aedes*. Na Ásia, o ciclo de transmissão é diferente e o vírus circula entre seres humanos e mosquitos, resultando em epidemias urbanas, com a participação das espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* como principais vetores.<sup>5</sup>

A partir de 2005, pequenas mutações na proteína E1 do envelope viral na variante ECSA permitiram melhor adaptação viral ao vetor cosmopolita *Aedes albopictus*. Isto contribuiu para uma grande expansão da doença para o Oceano Índico e, posteriormente, Ásia e Europa.<sup>6</sup>

### 5.1.3 Reservatórios

Humanos servem como o principal reservatório do CHIKV durante períodos de epidemia. Durante períodos interepidêmicos, um número de vertebrados tem sido implicados como potenciais reservatórios, incluindo primatas não humanos, roedores, pássaros e outros pequenos mamíferos.<sup>5,7</sup>

### 5.1.4 Vetores

Existem dois vetores principais do CHIKV, *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*. Ambos os mosquitos são amplamente distribuídos por todos os trópicos. Enquanto o *Ae. aegypti* está distribuído em regiões tropicais e subtropicais, o *Ae. albopictus* pode ser encontrado em latitudes temperadas. O *Ae. aegypti* apresenta comportamento antropofílico e é encontrado com maior frequência em locais de aglomeração humana, realizando o repasto sanguíneo e o repouso no interior de habitações. Já o *Ae. Albopictus* exibe comportamento alimentar diverso, com maior frequência em áreas de menor aglomeração humana, alimentando-se e repousando preferencialmente no peridomicílio.

Dada a distribuição dos vetores pelas Américas, toda a região é suscetível à introdução e à propagação do vírus.

No Brasil, o *A. aegypti* encontra-se disseminado em todos os estados, estando amplamente disperso em áreas urbanas. O *A. albopictus* foi identificado em um grande número de municípios, sendo encontrado no peridomicílio e em ambientes naturais ou modificados adjacentes. A ampla distribuição dessas espécies no Brasil torna o país suscetível à propagação do CHIKV em território nacional.<sup>7,8</sup>

### 5.1.5 Modo de transmissão

A transmissão ocorre por meio da picada de um dos vetores - *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus* - infectados pelo vírus Chikungunya. Ambos são amplamente distribuídos por todos os trópicos, estando o *Ae. albopictus* também presente em latitudes mais temperadas. Devido a esta distribuição de vetores pelas Américas, toda a região é suscetível à introdução e propagação do vírus.<sup>7</sup>

O humano é o principal reservatório do CHIKV durante os períodos de epidemia. Porém, durante períodos interepidêmicos, determinados vertebrados têm sido implicados como potenciais reservatórios, incluindo primatas não humanos, roedores, pássaros e outros pequenos mamíferos.<sup>7,9</sup>

A transmissão vertical pode acontecer principalmente durante o período perinatal (dia - 4 a dia +1), independente da escolha da via de parto. A passagem do CHIKV de mãe para feto leva a doença congênita e até mesmo a morte do mesmo. Infecção durante idades gestacionais menos avançadas causam menor risco de transmissão vertical.<sup>10</sup>

#### **5.1.6 Período de incubação**

O período de incubação do CHIKV varia de 1 a 12 dias, tendo uma média geral de 4 dias.<sup>11</sup>

#### **5.1.7 Susceptibilidade e imunidade**

Aqueles indivíduos não previamente expostos ao CHIKV estão sob o risco de adquirir infecção e desenvolver a doença. Ou seja, são susceptíveis. Aqueles indivíduos que adquiriram a doença desenvolvem uma imunidade duradoura que, acredita-se, os protegerá contra uma nova infecção.

A maioria dos indivíduos picados pelo mosquito infectado pelo CHIKV virão a desenvolver doença sintomática após o período de incubação. Entretanto, análises sorológicas indicam que cerca de 3% a 38% das pessoas possuem anticorpos antiCHIKV, ou seja, apresentarão doença assintomática. Lembrando que indivíduos com infecção aguda por CHIKV, independente de sintomáticos ou não, podem transmitir a doença se os vetores estiverem presentes e ativos na mesma localidade.<sup>7</sup>

Ainda é interessante citar os conceitos de receptividade e vulnerabilidade, que são importantes para a avaliação da ameaça de transmissão local de uma doença. A

receptividade é definida pela presença de vetores - no caso *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* – em densidade capaz de iniciar e manter a infestação. Já a vulnerabilidade refere-se a entrada do vírus na fase de transmissibilidade da doença, por meio de pacientes infectados.<sup>11,12</sup>

### 5.1.8 Patogenia

A resposta imune inata é a primeira barreira contra o vírus, sendo capaz de inibir replicações virais através de mecanismos citolíticos e não citolíticos. O sistema interferon (IFN) desempenha um papel importante na limitação da propagação do vírus numa fase precoce da infecção. O crescimento *in vitro* de todos os alfavírus pode ser grandemente suprimido pelos efeitos antivirais do IFN- $\alpha$  /  $\beta$ . A constatação de que o interferon tipo I em camundongos levou a formas graves de infecção pelo CHIKV destacou, ainda, o importante papel que as citocinas desempenham na patologia da infecção por CHIKV.<sup>13,14,15</sup>

A infecção pelo CHIKV em seres humanos provoca forte imunidade inata envolvendo a produção de vários mediadores pró-inflamatórios. Curiosamente, níveis elevados de IFN- $\alpha$  foram consistentemente encontrados. Produção de interleucinas IL-4, IL-10, e IFN- $\gamma$  sugerem o envolvimento da imunidade adaptativa. Esta foi confirmada por citometria de fluxo de linfócitos T circulantes que mostrou um T CD8 + nas fases iniciais da doença e um T CD4 + nas fases posteriores. Interações do CHIKV com monócitos e com outros leucócitos do sangue induziu uma resposta imune inata robusta e rápida, com a produção de quimiocinas e citocinas específicas, incluindo o IFN- $\alpha$ . O envolvimento de monócitos durante a fase inicial da infecção CHIKV *in vivo* é enorme. Monócitos/macrófagos infectados migram para tecidos sinoviais de pacientes cronicamente infectados com CHIKV, onde contribuem para o processo de inflamação. Isto pode explicar a persistência de sintomas articulares, apesar da curta duração da viremia. Monócitos/macrófagos infectados podem ser os principais responsáveis pela disseminação viral para outros locais do corpo, tais como o sistema nervoso, podendo contribuir para o desenvolvimento de manifestações clínicas mediadas pelo excesso de resposta imune.<sup>13,14,15</sup>

Normalmente, a febre Chikungunya é uma doença auto-limitada, com um período definido de curso clínico de 7 a 10 dias. A recuperação está associada com uma resposta imune vigorosa, que pode conferir proteção contra a re-infecção. No entanto, em alguns casos, a doença crônica (artralgia) pode ser estabelecida. Sintomas crônicos podem persistir mesmo depois de depuração do vírus do sangue, mas é possível que um reservatório viral ativo persista localmente nas articulações.<sup>13,14,15</sup>

Mecanismos reguladores que silenciem a vigorosa (mesmo localizada) resposta inflamatória parecem ser necessários para evitar prolongamento para semanas de doença crônica ou até meses após a eliminação viral do sangue. A ausência de tais mecanismos conduz a artralgia crônica.<sup>13,14,15</sup>

Vários marcadores de inflamação como IFN- $\alpha$ , IL-6, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1), IL-8, e metaloproteinase de matriz 2 foram detectados no líquido sinovial de um paciente que sofre de dor crônica, mas não nos pacientes que se recuperaram totalmente. A persistência de um reservatório local de CHIKV nas articulações podem, portanto, ser característica de doença crônica. Relatos de elevada concentração plasmática de IL-12 e IFN- $\alpha$  em células mononucleares do sangue após a fase de convalescença em pacientes com doença crônica entre 6 meses e 1 ano após a infecção também foi descrita. Achados de altos níveis de citocinas de tipo Th1 no sangue de pacientes com doença crônica também foram relatados. Assim, apesar de algumas discrepâncias, os estudos disponíveis sugerem que a doença crônica está associada com uma desregulação de inflamação durante as fases agudas e crônica. Essa falta de regulação resulta em um processo inflamatório deletério que persiste durante  $\geq 1$  ano após os primeiros sinais clínicos.<sup>13,14,15</sup>

No que diz respeito ao possível envolvimento dos fatores virais na patogênese, a atenção tem se centrado na mutação A226V, que tem sido associada com uma melhor replicação e aptidão de CHIKV no vetor *Ae. albopictus*. Um estudo recente investiga o envolvimento possível de mutação A226V em elevar a patogênese humana, testando a competente replicação em cultura de células de primatas de dois isolados, diferindo quanto à presença ou ausência desta mutação. Observou-se que a presença da mutação A226V não influencia na cinética de replicação em

células de primatas. Além disso, os dois isolados apresentaram curso de efeito citopático inicial semelhante, número e grau de células antígeno-positivo do CHIKV também, bem como forma dos focos multicelulares vírus-positivos em tempos muito parecidos, sugerindo um mecanismo semelhante de propagação do vírus em culturas de células infectadas. Além disso, considerou-se a possibilidade de que a mutação A226V poderia estar associada a resistência parcial quanto a atividade antiviral do IFN- $\alpha$  recombinante em ensaios clássicos de inibição da replicação viral. Surpreendentemente, o A226V foi mais suscetível para a ação antiviral de IFN- $\alpha$ .<sup>13,14,15</sup>

## 5.2 QUADRO CLÍNICO

O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, é em média de 3 a 7 dias (podendo variar de 1 a 12 dias). O extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. O período de viremia no ser humano pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes da apresentação dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias.<sup>7,16</sup>

A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, alguns estudos mostram que até 70% apresentam infecção sintomática. Esses valores são altos e significativos quando comparados às demais arboviroses. Dessa forma, o número de pacientes que necessitarão de atendimento será elevado, gerando uma sobrecarga nos serviços de saúde.<sup>7,16</sup>

As características clínicas, marcantes da doença são febre alta (maior que 39° C) e poliartralgia. Sintomas articulares são usualmente simétricos e bilaterais, e podem levar a importante perda da capacidade funcional. Outros sintomas incluem, dor de cabeça, mialgia, artrites, conjuntivite, náusea e vômitos, rash maculopapular. Grupos de adultos maiores que 65 anos, neonatos expostos intraparto e portadores de comorbidades (Hipertensão Arterial, Diabetes e Doença cardiovascular) apresentam risco aumentado de adquirir formas atípicas e severas da doença.<sup>7,16</sup>

A doença pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica. Após o período de incubação inicia-se a fase aguda ou febril, que dura até o décimo dia. Alguns pacientes evoluem com persistência das dores articulares após a fase aguda,

caracterizando o início da fase subaguda, com duração até 3 meses. Quando a duração dos sintomas persistem até 3 meses atingem a fase crônica. Nestas fases, algumas manifestações clínicas podem variar de acordo com o sexo e a idade. Exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais parecem estar mais associados ao sexo feminino. Dor articular, edema e maior duração da febre são prevalentes quanto maior a idade do paciente.<sup>7,16</sup>

Na região das Américas, até o momento, a letalidade por chikungunya é menor do que a observada por dengue. Os casos graves e óbitos ocorrem com maior frequência em pacientes com comorbidades e em extremos de idade (Anexo B).<sup>7,16</sup>

A fase aguda ou febril da doença é caracterizada principalmente por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente acompanhada de dores nas costas, cefaleia e fadiga, com duração média de sete dias.<sup>7,16</sup>

A febre pode ser contínua, intermitente, ou bifásica; porém a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa.<sup>7,16</sup>

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda. A dor articular normalmente é poliarticular, simétrica, mas pode haver assimetria. Acomete grandes e pequenas articulações e abrange com maior frequência as regiões mais distais. Pode haver edema, e este, quando presente, normalmente está associado à tenossinovite. Na fase aguda também tem sido observado dor ligamentar. A mialgia quando presente é, em geral, de leve a moderada intensidade.<sup>7,16</sup>

O exantema normalmente é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e surge normalmente do segundo ao quinto dia após o início da febre. Atinge principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas e plantas), podendo atingir a face. O prurido está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado ou apenas localizado na região palmo-plantar.<sup>7,16</sup>

Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nesta fase: dermatite esfoliativa, lesões vesicobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais.<sup>7,16</sup>

Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda de chikungunya são dor retro-ocular, calafrios, conjuntivite, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Pode haver linfadenomegalias cervicais associadas.<sup>7,16</sup>

Para os neonatos de mães infectadas há um risco de transmissão vertical de até 49% no período intraparto. O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sintomas a partir do quarto dia (3 a 7 dias), que incluem a presença de febre, síndrome algica, recusa da mamada, exantemas, descamação, hiperpigmentação cutânea e edema de extremidades.

As formas graves são frequentes nesta faixa etária, como o surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos, também reconhecidos como sinal de gravidade nesta faixa etária, incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracranial, convulsões e encefalopatias.<sup>7,16</sup>

Durante esta fase a febre normalmente desaparece, podendo haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Há relatos de recorrência da febre.<sup>7,16</sup>

Podem estar presentes também nesta fase astenia, prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Se os sintomas persistirem por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica.<sup>7,16</sup>

Após a fase subaguda, alguns pacientes poderão ter persistência dos sintomas, principalmente dor articular e musculoesquelética. As manifestações têm comportamento flutuante. A prevalência desta fase é muito variável entre os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes. Os principais fatores de

risco para a cronificação são: idade acima de 45 anos, desordem articular preexistente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda.<sup>7,16</sup>

O sintoma mais comum nesta fase crônica é o acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizado por dor com ou sem edema, limitação de movimento, deformidade e ausência de eritema. Normalmente, o acometimento é poliarticular e simétrico, mas pode ser assimétrico e monoarticular. Também há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva semelhante à artrite psoriática ou reumatoide.<sup>7,16</sup>

Outras manifestações descritas durante a fase crônica são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. Esta fase pode durar até três anos.<sup>7,16</sup>

### 5.3 DIAGNÓSTICO

Primeiramente, é indispensável lembrar que Chikungunya é uma doença de Notificação Compulsória Imediata (Portaria nº 1.271, de 6 junho de 2014). A infecção pelo CHIKV deve ser diagnosticada por meio de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Um quadro agudo de febre associado a dor articular intensa ou artrite não explicada já é suspeito de febre por CHIKV. A hipótese se torna ainda mais provável se o paciente viveu ou visitou uma área epidêmica há um período compatível com o tempo de incubação. Porém, é crucial a confirmação laboratorial, para que se possa distinguir de outras doenças com manifestações clínicas semelhantes, como dengue, outras alfavirose, doenças articulares e malária endêmica.<sup>7,10,15,18</sup>

A interpretação dos achados laboratoriais é dependente do conhecimento da cinética de viremia e da resposta de anticorpos em seres humanos. A detecção de ácido nucleico viral ou de vírus infeccioso em amostras de soro é útil durante a fase inicial com viremia, no início dos sintomas e normalmente nos seguintes 5 a 10 dias,

quando CHIKV RNA atinge níveis muito elevados (cargas virais  $3,3 \times 10^9$  de cópias/ml) e podem ser facilmente detectados.

Ensaio moleculares constituem técnica rápida e sensível para o diagnóstico de infecção CHIKV durante as fases iniciais da doença antes de uma resposta de anticorpos ser evidente, sendo o RT-PCR (teste de cadeia polimerase do vírus) o exame disponível.<sup>7,10,15,18</sup>

O isolamento viral pode ser realizado a partir do soro de pacientes infectados, em linhas de células de mamíferos ou de insetos. O soro obtido de sangue total deve ser colhido durante a primeira semana da doença e transportado refrigerado (entre 2 a 8 graus ou gelo seco) o mais rapidamente possível (dentro de 48 horas) para o laboratório. O material é inoculado em uma linhagem de células sensíveis ou em camundongos. Dessa maneira, CHIKV produzirá efeitos citopáticos típicos dentro de 3 dias após a inoculação em uma variada linhagem de células. O isolamento do vírus só pode ser realizado em laboratórios BSL-3 para reduzir o risco de transmissão viral. O isolamento viral tem se mostrado ser bem sucedido em grande parte das amostras negativas para anticorpos ou naquelas obtidas antes do dia 2 de doença. Além disso, o isolamento viral é útil para estudos da patogênese, epidemiologia ou para a caracterização completa molecular.<sup>7,10,15,18</sup>

A detecção de resposta imune específica de CHIKV se baseia em métodos sorológicos, tais como ensaios ligados a enzima (ELISA), ensaios de imunofluorescência indireta (IFA), a inibição da hemoaglutinação (HI) e de micro-neutralização (MNT). IFA e ELISA são métodos rápidos e sensíveis para detecção de anticorpos específicos para CHIKV, e pode distinguir entre IgG e IgM. IgM são detectáveis de 2 a 3 dias após o início dos sintomas e persistir durante várias semanas, até 3 meses. Raramente, IgM pode ser detectado por períodos mais longos, de até 1 ano. IgG específicos do CHIKV aparecem logo após anticorpos IgM e persistem por anos.<sup>7,10,15,18</sup>

Teste de um par de soros recolhidos nas fases aguda e de convalescença da doença é mandatória para a identificação de infecção recente.<sup>7,10,15,18</sup>

## 5.4 TRATAMENTO

Ainda não existe terapia antiviral específica contra o CHIKV. Muitos componentes antivirais tem se mostrado efetivos em culturas celulares (in vitro), e alguns deles testados em modelos animais primatas não-humanos. Porém, ainda são necessários estudos intensos a cerca dos mesmos para avaliar sua efetividade em animais e humanos.<sup>7,19,20,21</sup>

Dessa forma, após a exclusão de condições mais graves como malária, dengue e infecções bacterianas, pode-se abrir mão de tratamento sintomático e de suporte, que durante a fase aguda incluem o repouso, antipiréticos (como acetaminofeno) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), como ibuprofeno ou naproxeno, para alívio do componente artrítico da doença.

Aqueles pacientes com dor articular severa e que não obtém alívio com o uso de AINES são candidatos ao uso de narcóticos (morfina) ou coricoesteróides de curto prazo.<sup>7,19,20,21</sup>

Lembrando que a substituição da corticoterapia oral por injeções locais (intra-articulares) é efetiva e reduz os efeitos colaterais da medicação.

Nos pacientes com artralgia refratária, o uso de terapias alternativas, tais como o metotrexate, podem ser avaliadas. Já nos casos de artralgia prolongada e rigidez articular, programas de fisioterapia graduada, associadas a farmacoterapia, podem trazer resultados benéficos. Lembrando que o exercício intenso pode exacerbar a dor, portanto, é preciso ter cautela.<sup>7,19,20,21</sup>

A hidratação oral é fundamental durante o curso da fase aguda da doença e o uso de ácido acetil salicílico é contraindicado, assim como na dengue.<sup>7,19,20,21</sup>

## 5.5 PREVENÇÃO

Na ausência de uma vacina eficaz contra o vírus Chikungunya (CHIKV), a única ferramenta disponível para prevenir a infecção é a redução do contato homem-vetor. Os principais vetores da CHIKV são o *Ae. aegypti* e o *Ae. albopictus*. O *Ae. aegypti*, provavelmente será o mais importante vetor em áreas urbanas, e *Ae. albopictus*,

provavelmente desempenhará um papel mais significativo em áreas temperadas e nas áreas onde está bem estabelecido. Ambos os mosquitos podem, potencialmente, transmitir o vírus em uma variedade de áreas geográficas do continente a partir da introdução de pessoas em viremia. Portanto, os esforços para o planejamento de controle de vetores devem concentrar-se na supressão de ambas as populações de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* para evitar a possibilidade de estabelecimento do CHIKV, e lançar as bases para as intervenções de emergência no caso de um surto.<sup>7</sup>

Deve-se eliminar totalmente a possibilidade de contato entre mosquitos e água armazenada em qualquer tipo de depósito, impedindo o acesso das fêmeas grávidas por intermédio do uso de telas/capas ou mantendo-se os reservatórios ou qualquer local que possa acumular água, totalmente cobertos. Em caso de alerta ou de elevado risco de transmissão, a proteção individual por meio do uso de repelentes deve ser implementada pelos habitantes.<sup>7,9,21</sup>

Os inseticidas, seja por vaporização, sobre superfícies ou ao redor de depósitos devem ser utilizados visando controle do vetor. As medidas para evitar as picadas dos mosquitos consistem em: usar roupa que cubra a superfície da pele, aplicar repelente na pele exposta e na roupa e utilizar mosquiteiros para proteger o ambiente domiciliar durante o sono. Enquanto isso, ensaios clínicos visando a criação de vacina para o CHIKV estão em andamento.<sup>7,9,10,21.</sup>

## 6 DISCUSSÃO

Em 2015, foram notificados 9.084 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya. Destes, 3.554 foram confirmados, sendo 123 por critério laboratorial e 3.431 por critério clínico-epidemiológico; 5.217 continuam em investigação. Deve-se chamar a atenção para o fato de que, uma vez caracterizada a transmissão sustentada de febre de chikungunya em uma determinada área, com a confirmação laboratorial dos primeiros casos, o Ministério da Saúde recomenda que os demais casos sejam confirmados por critério clínico-epidemiológico.<sup>4</sup>

A doença pode afetar indivíduos de todas as idades e ambos os sexos. Entretanto, a apresentação clínica é conhecida por variar de acordo com a idade, sendo a muito jovem (neonatal) e a idade avançada os períodos considerados como fator de risco para as doenças mais graves. Além da idade, as comorbidades (doenças subjacentes) também vêm sendo identificadas como fator de risco para pior evolução da doença. A maioria das infecções por CHIKV que ocorre durante a gravidez não resulta na transmissão do vírus para o feto. Existem, porém, raros relatos de abortos espontâneos após a infecção maternal por CHIKV. O risco maior de transmissão parece ser quando mulheres são infectadas durante o período de intraparto. Indivíduos maiores de 65 anos tiveram uma taxa de mortalidade 50 vezes superior quando comparados ao adulto jovem (menores de 45 anos de idade). Apesar de não ser claro por que os adultos mais velhos têm um risco aumentado para doença mais grave, pode ser devido à frequência de comorbidades ou resposta imunológica diminuída.<sup>7</sup>

O Ministério da Saúde relatou ocorrência de 4 milhões de casos de dengue entre 2000 e 2009, e hoje em dia, o território brasileiro é classificado, quase em sua totalidade, como uma área de moderado a alto risco para esta doença. O Estado do Rio de Janeiro está classificado entre os mais elevados. Considerando a elevada infestação pelo mosquito vetor, as possibilidades de introdução e dispersão do CHIKV é grande, especialmente tendo em vista o fato de 28% dos casos serem assintomáticos e, por conseguinte, é impossível bloquear a entrada de indivíduos provenientes de países endêmicos. Felizmente, esta é uma doença de baixa morbimortalidade. No entanto, os sintomas são muito semelhantes aos da dengue, que pode conduzir a erros de diagnóstico, afetando principalmente a gestão dos

casos mais graves de dengue. A vigilância epidemiológica com casos suspeitos de serem submetidas ao diagnóstico laboratorial, com especial atenção para aqueles que tenham tido contato com áreas endêmicas, é uma ferramenta importante para reduzir o risco de propagação do vírus em todo o país. Devido a semelhanças clínicas com a dengue, o CHIKV é frequentemente não diagnosticado e atualmente seu impacto em regiões tropicais é muito subestimado.<sup>22,23</sup>

Deve-se pesquisar as áreas onde a dengue é endêmica a fim de fornecer uma indicação das áreas em que o CHIKV poderá circular (dada a semelhança entre os ciclos de transmissão de ambos). Esses dados são importantes para que se possa realizar as atividades em vigilância epidemiológica e para alocar recursos e prioridades. O esforço inicial deverá concentrar-se na contenção da transmissão do vírus e impedir sua expansão.<sup>7</sup>

Dado que os métodos tradicionais de controle têm demonstrado sucesso limitado, principalmente por causa da complexidade urbana moderna, aumentando a resistência a inseticidas, exigindo trabalho intenso de controle mecânico e levantamentos entomológicos, com sua capacidade limitada para prever com precisão futuras epidemias. O desenvolvimento de novas estratégias de controle do vetor deve ser incentivada.<sup>24</sup>

A cloroquina, uma droga anti-malárica, tem sido utilizada para tratar a artrite crônica causada por CHIKV. Ribavirina demonstrou ser eficaz para aliviar dores debilitantes dos membros inferiores e melhora a resolução destas manifestações. A combinação de interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) e ribavirina produz um efeito anti-CHIKV sinérgico nos estudos *in vitro*. A imunização passiva pode ser uma opção preventiva e terapêutica adequada para Chikungunya e Mayaro febres porque nenhuma terapia alternativa está disponível.<sup>18,20</sup>

Estão em andamento ensaios clínicos para desenvolver vacinas contra infecções por CHIKV. Entretanto, ainda há várias questões sobre qual seria o método ideal. Qual é o melhor modelo animal para testar essas vacinas? Qual é o melhor caminho para a imunização? Qual é o custo dessas vacinas? Considerando que a maioria dos surtos de CHIKV ocorrem em países pobres em desenvolvimento, é importante criar

vacinas de baixo custo para imunizar grandes populações. Algumas vacinas candidatas CHIKV estão atualmente sob investigação.<sup>18</sup>

## 7 CONCLUSÃO

A característica clínica mais importante e debilitante da febre da Chikungunya é a artralgia. É uma doença autolimitada e com baixa morbimortalidade e o profissional de saúde deve estar atento para as descompensações das doenças de base preexistentes e monitoramento constante dos grupos de risco, a fim de evitar ocorrência de casos graves e letais. É importante ressaltar sobre a necessidade do conhecimento das três fases da doença, aguda, subaguda e crônica, sendo que na última existe a necessidade de acompanhamento a longo prazo de equipe multidisciplinar.

A organização dos serviços de saúde é fundamental para uma resposta adequada diante do aumento do número de casos. É necessário promover a assistência adequada ao paciente, organizar as ações de prevenção e controle e fortalecer a integração das diferentes áreas e serviços. Compostos antivirais tem se mostrado efetivos em cultura celular, mas poucos destes foram avaliados em modelos animais. Estudos mais aprofundados são necessários para avaliar a efetividade dessas drogas em modelos animais e humanos.

O risco de disseminação da infecção pelo CHIKV é alto devido à importação por viajantes, vetores competentes (mesmos vetores da dengue) e população susceptível.

É fundamental que os profissionais de saúde fiquem atentos para o diagnóstico clínico oportuno dos casos suspeitos, segundo definições do próprio Ministério da Saúde. O Brasil já se encontra capacitado para confirmar a infecção na rede de laboratórios de referências para arboviroses.

## REFERÊNCIAS

1. DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 283-285, jan./mar. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/1415-790X-rbepid-18-01-00283.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2015.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de contingência nacional para a Febre de Chikungunya**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
3. DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 283-285, jan./mar. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/1415-790X-rbepid-18-01-00283.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2015.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 30, 2015. **Boletim epidemiológico**, Brasília, v. 46, n. 24, p. 1-8, 2015.
5. BAHIA (Estado). Secretaria da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica para Chikungunya**. Salvador, 2014. Disponível em: <[http://www1.saude.ba.gov.br/entomologiabahia/photoartwork2/downloads/guia\\_ve\\_chik.pdf](http://www1.saude.ba.gov.br/entomologiabahia/photoartwork2/downloads/guia_ve_chik.pdf)>. Acesso em: 13 set. 2015.
6. DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 283-285, jan./mar. 2015. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/pdf/rbepid/v18n1/en\\_1415-790X-rbepid-18-01-00283.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/rbepid/v18n1/en_1415-790X-rbepid-18-01-00283.pdf)>. Acesso em: 13 set. 2015.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
8. HONÓRIO, Nildimar Alves et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, p. 906-908, maio 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n5/0102-311X-csp-31-5-0906.pdf>>. Acesso em: 1º set. 2015.
9. PLACERES HERNÁNDEZ, José Fernando et al. Fiebre causada por el virus

Chikungunya, enfermedad emergente que demanda prevención y control. **Revista Médica Electrónica**, vol. 36, n. 5, p. 596-609, out. 2014. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v36n5/rme070514.pdf>>. Acesso em: 1º set. 2015.

10. THIBOUTOT, M. M. et al. Chikungunya: A potentially emerging epidemic? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 4, n. 4, e623, abr. 2010. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000623>>. Acesso em: 13 set. 2015.

11. TAUIL, Pedro Luiz. Condições para a transmissão da febre do vírus chikungunya. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 4, p. 773-774, dez. 2014. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742014000400020&script=sci\\_arttext](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742014000400020&script=sci_arttext)>. Acesso em: 13 set. 2015.

12. TSETSARKIN, Konstantin A. et al. Chikungunya virus: Evolution and genetic determinants of emergence. **Current opinion in virology**, v. 1, n. 4, p. 310-317, out. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182774/>>. Acesso em: 13 set. 2015.

13. COUDERC, Thérèse; LECUIT, Marc. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. **Antiviral Research**, v. 121, p. 120-131, set. 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354215001655>>. Acesso em: 13 set. 2015.

14. MORRISON, Thomas E. Reemergence of chikungunya virus. **Journal of Virology**, v. 88, n. 20, p. 11644-11647, out. 2014. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/88/20/11644.full>>. Acesso em: 13 set. 2015.

15. CAGLIOTI, Claudia et al. Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiologica**, v. 36, n. 3, p. 211-227, jul. 2013. Disponível em: <[http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati\\_pdf/2013/3/211.pdf](http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2013/3/211.pdf)>. Acesso em: 13 set. 2015.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. **Febre de chikungunya: manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

17. WEAVER, Scott C.; LECUIT, Marc. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 1231-1239, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1406035>>. Acesso em: 13 set. 2015.

18. FIGUEIREDO, Mario Luis Garcia de; FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **Revista**

**da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 6, p. 677-683, nov./dez. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822014000600677&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822014000600677&script=sci_arttext)>. Acesso em: 13 set. 2015.

**19.BETTADAPURA**, Jayaram et al. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. **The Indian Journal of Medical Research**, v.138, n. 5, p. 762-765, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928707/>>. Acesso em: 13 set. 2015.

**20.PARASHAR**, Deepti; **CHERIAN**, Sarah. Antiviral perspectives for chikungunya virus. **BioMed Research International**, v. 2014, article ID 631642, mai. 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/631642/>>. Acesso em: 13 set. 2015.

**21.MAGUIÑA-VARGAS**, Ciro. Fiebre de chikungunya: Una nueva enfermedad emergente de gran impacto en la salud pública. **Revista Médica Herediana**, v. 26, p. 55-59, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n1/a11v26n1.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2015.

**22.ALBUQUERQUE**, Isabella G. C. et al. Infecção pelo vírus chikungunya: relato do primeiro caso diagnosticado no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 45, n. 1, p. 128-129, jan./fev. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822012000100026](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000100026)>. Acesso em: 13 set. 2015.

**23.TSETSARKIN**, Konstantin A. et al. Chikungunya virus: Evolution and genetic determinants of emergence. **Current opinion in virology**, v. 1, n. 4, p. 310-317, out. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182774/>>. Acesso em: 13 set. 2015

**24.MACIEL-DE-FREITAS**, Rafael et al. Why do we need alternative tools to control mosquito-borne diseases in Latin America? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 6, p. 828-829, set. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762012000600021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000600021)>. Acesso em: 13 set. 2015.

## ANEXO A – Mapa da distribuição dos casos importados de febre de chikungunya

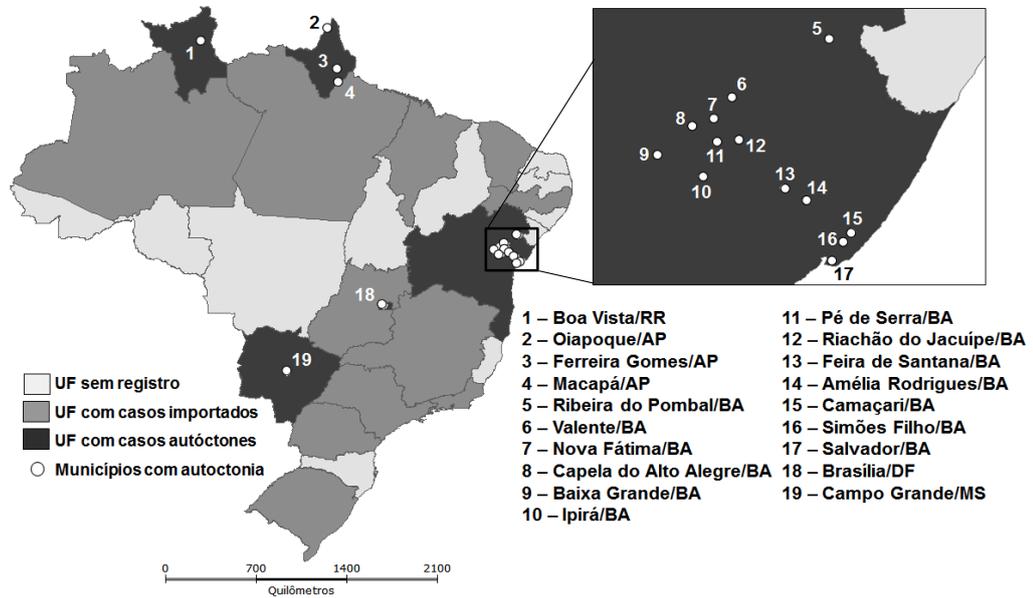


Figura 2 – Distribuição dos casos importados de febre de chikungunya, por Unidade da Federação, e dos casos autóctones, por municípios de residência, Brasil, 2014 e 2015

Fonte: Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (ver Referência n. 4).

## ANEXO B –

## Tabela de municípios com registros de casos autóctones de febre de chikungunya

Boletim Epidemiológico  
Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde – Brasil

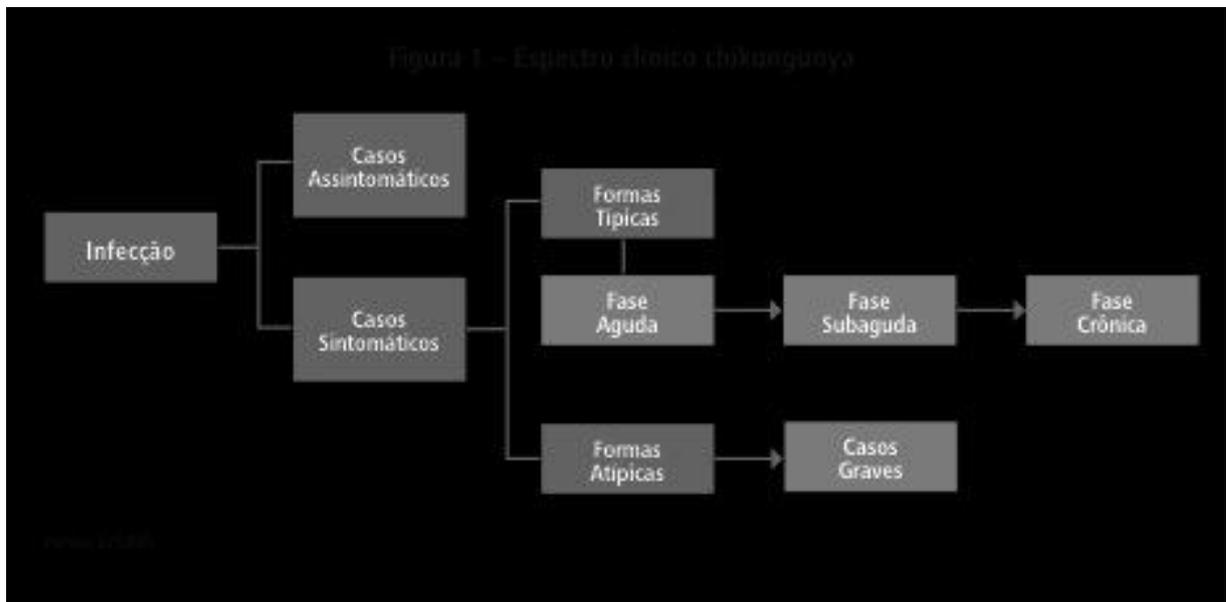
Tabela 6 – Municípios com registros de casos autóctones de febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 30, Brasil, 2015

Município	Casos notificados	Incidência (/100 mil hab.)	Casos confirmados		Investigação
			Laboratório	Clínico-epidemiológico	
Oiapoque/AP	955	4.041,8	7	923	11
Macapá/AP	110	24,6	15	2	1
Ferreira Gomes/AP	5	74,5	1	0	4
Amélia Rodrigues/BA	77	291,0	1	1	75
Baixa Grande/BA	262	1.236,7	1	0	259
Camaçari/BA	127	45,1	8	0	119
Capela do Alto Alegre/BA	125	1.031,1	4	0	121
Feira de Santana/BA	3.108	507,8	11	1.169	1.928
Ipirá/BA	379	609,6	8	0	365
Nova Fátima/BA	20	246,8	2	1	17
Pé de Serra/BA	32	221,1	3	1	28
Riachão do Jacuípe/BA	1.230	3.482,2	20	1.078	132
Ribeira do Pombal/BA	174	341,0	4	165	4
Salvador/BA	213	7,3	6	17	155
Simões Filho/BA	269	204,4	5	6	253
Valente/BA	1.804	6.549,3	17	67	1.720
Brasília/DF	194	6,8	10	1	25
<b>Total</b>	<b>9.084</b>		<b>123</b>	<b>3.431</b>	<b>5.217</b>

Fonte: Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde (atualizado em 03/08/2015).  
Dados sujeitos a alteração.

Fonte: Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (ver Referência n. 4).

## ANEXO C – Fluxograma da febre de chikungunya



Fonte: Febre de chikungunya: Manejo clínico. Ministério da Saúde (ver Referência n. 16).