



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**PÂMELA MARIA COSTA LINHARES**

**FORMAS ATÍPICAS DE CHIKUNGUNYA EM PACIENTES INTERNADOS  
DURANTE A EPIDEMIA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ, 2017.**

**FORTALEZA**

**2020**

PÂMELA MARIA COSTA LINHARES

**FORMAS ATÍPICAS DE CHIKUNGUNYA EM PACIENTES INTERNADOS  
DURANTE A EPIDEMIA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ, 2017.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti  
Co-orientadora: Dra. Daniele Rocha Queiroz Lemos

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- L728f Linhares, Pâmela Maria Costa.  
FORMAS ATÍPICAS DE CHIKUNGUNYA EM PACIENTES INTERNADOS DURANTE A  
EPIDEMIA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ, 2017 / Pâmela Maria Costa Linhares. –  
2020.  
84 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.  
Coorientação: Prof. Dr. Daniele Rocha Queiroz Lemos.
1. Chikungunya. 2. Arbovírus. 3. Epidemia. 4. Saúde Pública. I. Título.

CDD 610

---

PÂMELA MARIA COSTA LINHARES

**FORMAS ATÍPICAS DE CHIKUNGUNYA EM PACIENTES INTERNADOS  
DURANTE A EPIDEMIA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ, 2017.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Francisca Kalline de Almeida Barreto  
Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo  
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. Marcelo José Monteiro Ferreira  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, minha mãe gracinha, meu  
companheiro, Alisson, e aos meus filhos:  
Pedro e Tomás.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por me proporcionar realizar os sonhos que fazem meu coração pulsar. À Maria, mãe de Jesus por me guiar e nunca me deixar desistir. À minha mãe, gracinha, pela disponibilidade incansável e amabilidade dedicada aos meus filhos enquanto eu me dedicava à escrita desse trabalho. Ao meu esposo Alisson, o maior incentivador do meu crescimento profissional e facilitador das minhas horas de estudo. Aos meus pequenos, Pedro e Tomás, razão de todo meu esforço diário. Muito obrigada, meus amores! Às famílias Costa e Cavalcante, por vibrarem e comemorarem comigo cada vitória na vida.

À Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, especialmente aos colegas que se doam incansavelmente à Vigilância em Saúde por me ensinarem sobre saúde pública na prática todos os dias. À Dra. Danielle Rocha Queiroz Lemos, obrigada por confiar e incentivar a realização do mestrado atrelado ao serviço. Às colegas do grupo técnico das arboviroses, minha profunda gratidão pelo convívio e aprendizado cotidiano. À amiga e parceira Kiliana Nogueira Farias da Escóssia, que me incentivou a realizar esse sonho e que é motivo de inspiração por tamanha dedicação ao serviço na vigilância.

Ao Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, que embarcou nessa aventura comigo. Obrigada pela excelente orientação, pelos *feedbacks* a qualquer hora do dia ou da noite e por cada palavra de carinho e ânimo. Ao departamento de Saúde Coletiva desta Universidade que me acolheu tão bem. Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

*“A única coisa de que tenho certeza é da  
singularidade do indivíduo.”*

*Albert Einstein*

## RESUMO

O Ceará viveu duas ondas epidêmicas de infecção pelo vírus da chikungunya nos anos de 2016 e 2017, registrando taxas de incidência de 365,5 e 1.174,9 por 100 mil habitantes, respectivamente. Isso justifica sua taxa de ataque elevada em uma população sem contato prévio com o vírus. A doença cursa, geralmente, de forma leve, podendo alguns casos evoluir para atípicos/graves e óbitos. Durante a epidemia foi reportado por médicos da assistência, um aumento de internações de pacientes com chikungunya que apresentavam complicações em outros órgãos e/ou sistemas. O objetivo do estudo foi investigar os casos confirmados de chikungunya que evoluíram com manifestações atípicas e/ou graves pela doença, internados em hospitais da rede pública e privada de Fortaleza, durante a epidemia no Ceará, em 2017. Trata-se de um estudo transversal descritivo, com dados secundários. A amostra foi composta por 148 registros coletados por meio de um instrumento de coleta de dados em seis hospitais localizados no município de Fortaleza. Os casos internados e óbitos, adoeceram entre os meses de abril e maio, 45,9% tinham 60 anos ou mais (intervalo entre cinco dias-106 anos), o sexo mais prevalente foi masculino com 52,7%, a ocupação mais frequente foi aposentado com 50,0%. Os sintomas mais referidos foram febre, (93,9%), seguido de artralgia com (62,9%) e mialgia com (29,7%). O hospital X teve o maior número de internações (37,1%). Tinham comorbidade (57,4%), sendo (71,8%) idosos. As doenças pré-existentes mais citadas foram hipertensão arterial sistêmica com (61,2%) e diabetes mellitus com (41,2%). As manifestações atípicas encontradas foram: neurológicas (66,9%), com irritabilidade e sonolência mais presente nos idosos; respiratórias (52,0%), com insuficiência respiratória em todas as faixas etárias; dermatológicas (37,8%), com descamação bolhosa em menores de um ano; renais (16,9%), com a insuficiência renal presente em sua maioria nos idosos e as manifestações cardiovasculares (11,5%), com arritmia e insuficiência cardíaca. Os municípios com mais residentes presentes no estudo foram, Fortaleza e Caucaia com (66,9%) e (6,7%), respectivamente. As medicações mais utilizadas antes da internação foram os anti-inflamatórios (33,1%), seguido dos antitérmicos/analgésicos (22,4%). Durante a internação, os analgésicos foram as drogas de maior escolha com (88,5%) seguido dos antibióticos (66,2%), anti-hipertensivos (35,8%) e corticoides (32,4%). Foi registrado um elevado número de casos com manifestações atípicas internados durante a epidemia de 2017, com alta taxa de mortalidade.

**Palavras-chave:** Chikungunya; Arbovírus; Epidemia; Saúde Pública.

## ABSTRACT

Ceará experienced two epidemic waves of infection by the chikungunya virus in the years 2016 and 2017, recording incidence rates of 365.5 and 1,174.9 per 100,000 inhabitants, respectively. This justifies its high attack rate in a population without previous contact with the virus. The disease is usually mild, with some cases progressing to atypical / severe cases and deaths. During the epidemic, an increase in hospitalizations of patients with CHIKV who had complications in other organs and / or systems was reported by health care physicians. The aim of the study was to investigate confirmed cases of chikungunya that evolved with atypical and / or severe manifestations of the disease, admitted to public and private hospitals in Fortaleza, during the epidemic in Ceará, in 2017. This is a cross-sectional study descriptive, with secondary data. The sample consisted of 148 records collected using a data collection instrument in six hospitals located in the city of Fortaleza. The hospitalized cases and deaths fell ill between the months of April and May, 45.9% were 60 years old or older (interval 5 days -106 years), the most prevalent sex was male with 52.7%, the most frequent occupation was retired with 50.0%. The most common symptoms were fever, (93.9%), followed by arthralgia with (62.9%) and myalgia with (29.7%). Hospital X had the highest number of hospitalizations, (37.1%). They had (57.4%) comorbidity, (71,8%) of whom were elderly. The most cited pre-existing diseases were systemic hypertension with (61.2%) and diabetes mellitus with (41.2%). The atypical manifestations found were: neurological (66.9%), with irritability and drowsiness more present in the elderly, respiratory (52,0%), with respiratory failure in all age groups, dermatological (37,8%), with bullous desquamation in children younger than one year, renal (16,9%), with renal failure present mostly in the elderly and cardiovascular manifestations 11,5%), with arrhythmia and heart failure. The municipalities with the most residents present in the study were Fortaleza and Caucaia with (66.9%) and (6.7%), respectively. The most used medications before hospitalization were anti-inflammatory drugs, (33.1%), followed by antipyretics / analgesics, (22.4%). During hospitalization, analgesics were the drugs of choice with (88.5%) followed by antibiotics (66.2%), antihypertensive drugs (35.8%) and corticosteroids (32.4%). There was a high number of cases with atypical manifestations admitted during the 2017 epidemic, with a high mortality rate.

**Keywords:** Chikungunya; Arbovirus; Epidemic; Public health.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de cepas enzoóticas do CHIKV, o surgimento (setas e pontos vermelhos) e disseminação pelo oceano Índico (setas e pontos amarelos) na África. .....	17
Figura 2 - Países e territórios que notificaram casos de chikungunya até 30 de outubro, 2019. ....	19
Figura 3 - Casos de chikungunya acumulados, por países das Américas, entre dezembro de 2013 a dezembro de 2017 .....	20
Figura 4 - Períodos de incubação extrínseco e intrínseco para o vírus Chikungunya. .....	25
Figura 5 - Viremia e resposta imune seguida de infecção por vírus Chikungunya. ...	28
Figura 7 - Distribuição dos casos confirmados, segundo município de residência, Ceará.....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Aspectos sociodemográficos dos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	49
Tabela 2. Aspectos ligados à internação dos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	50
Tabela 3. Distribuição de casos e óbitos, por unidade de internação, entre os meses de janeiro a maio em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	52
Tabela 4. Sinais e sintomas presentes nos casos de chikungunya internados, por faixa etária, entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.....	53
Tabela 5. Comorbidades presentes nos casos de chikungunya internados, por faixa etária, entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.....	55
Tabela 6. Manifestações atípicas presentes nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	55
Tabela 7. Manifestações neurológicas nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	56
Tabela 8. Manifestações dermatológicas nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	56
Tabela 9. Manifestações cardiovasculares nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	57
Tabela 10. Manifestações respiratórias nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017. ....	58
Tabela 11. Manifestações renais nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.	

.....	58
Tabela 12. Medicamentos utilizados antes da internação pelos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.....	59
Tabela 13. Principais medicamentos prescritos durante a internação nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus Chikungunya
ECSA	Leste-Centro-Sul Africano
IOL	Oceano Índico
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
IEC	Instituto Evandro Chagas
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
MS	Ministério da Saúde
CPE	Efeito Citopático
IFI	Imunofluorescência indireta
RNA	Ácido Ribonucléico
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DVBD	<i>Division of Vector-borne Diseases</i>
PFU	Unidade de formação de placa bacteriana
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
PRNT	Teste de neutralização de redução de placa bacteriana
IgM	Imunoglobulina M
MAC-ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> de captura
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
HCQ	Hidroxicloroquina
Chikbrasil	Grupo brasileiro de pesquisa sobre chikungunya
SNC	Sistema Nervoso Central
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
SGB	Síndrome de Guillain Barré
CE	Ceará
Sinan	Sistema de Informação e Agravos de Notificação
GAL	Sistema de Gerenciamento Laboratorial
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes Mellitus

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA .....	16
1.1.1 <i>Chikungunya nas Américas</i> .....	19
1.1.2 <i>Chikungunya no Brasil</i> .....	20
1.1.3 <i>Chikungunya no Ceará</i> .....	22
1.2 DINÂMICA DE TRANSMISSÃO .....	23
1.2.1 <i>Vetores</i> .....	23
1.2.2 <i>Reservatório</i> .....	24
1.2.3 <i>Período de incubação</i> .....	24
1.3 DIAGNÓSTICO .....	25
1.3.1 <i>Isolamento viral</i> .....	25
1.3.2 <i>RT-PCR</i> .....	26
1.3.3 <i>Sorologia</i> .....	26
1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	28
1.4.1 <i>Fase aguda</i> .....	28
1.4.2 <i>Fase pós-aguda</i> .....	29
1.4.3 <i>Fase Crônica</i> .....	29
1.5 TRANSMISSÃO VERTICAL DO VÍRUS.....	30
1.6 TRATAMENTO .....	31
1.6.1 <i>Fase aguda</i> .....	31
1.6.2 <i>Fases pós-aguda e crônica</i> .....	31
1.7 MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS .....	33
1.7.1 <i>Manifestações Reumatológicas</i> .....	33
1.7.2 <i>Manifestações Neurológicas</i> .....	35
1.7.3 <i>Manifestações Cardiovasculares</i> .....	38
1.7.4 <i>Manifestações Cutâneas</i> .....	40
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>42</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
<b>4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....</b>	<b>44</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	44
4.2 LOCAL E PERÍODO .....	44
<b>4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO</b> .....	<b>46</b>
4.3.1 <i>Seleção dos casos</i> .....	46

4.3.2 Critérios de inclusão .....	46
4.3.2 Critérios de exclusão .....	46
4.4 FONTE E COLETA DOS DADOS .....	46
4.4 ANÁLISE DE DADOS .....	47
4.5 ASPECTOS ÉTICOS .....	47
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	75

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um arbovírus do gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae* originário da África, do complexo antigênico *SemlikiForest*, composto também pelos alfavírus Ross River, O'nyong-nyong, Getah, Bebaru, *SemlikiForest* e Mayaro, este último com transmissão sustentada na Amazônia brasileira. O CHIKV circula em ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos. Possui quatro linhagens geneticamente distintas: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Asiático e Oceano Índico (IOL) (BRASIL, 2014).

A palavra Chikungunya vem do dialeto Makonde (Kimakonde), um dos idiomas falados no sudeste da Tanzânia, que significa “curvar-se ou tornar-se contorcido” referindo-se a postura de pessoas com grave artralgia, sendo este um dos sintomas mais característicos da doença (ROSS, 1956).

A chikungunya foi descrita num surto semelhante a dengue entre 1952 e 1953 no planalto de Makonde no Sul da Província de Tanganyika, denominada atualmente como Tanzânia. A doença até então desconhecida, surgia com uma febre aguda, exantema e artralgia incapacitante que atingia pessoas de todas as idades daquela localidade. Por existir desconhecimento sobre a chikungunya, houve uma incerteza de que se tratava de dengue, mas logo essas diferenças foram descritas (ROSS, 1956).

Curiosamente, passada a doença febril aguda, os pacientes persistiam com dor articular intermitente que duravam meses, desfecho não relatado nos casos de dengue. Além disso, observou-se uma taxa de ataque alta, atingindo famílias inteiras. Entre 1952-53, estimou-se que 60-80% da população dessa região tenha apresentado doença febril aguda, exantema e artralgia (ROBISON, 1955).

### 1.1 Epidemiologia da doença

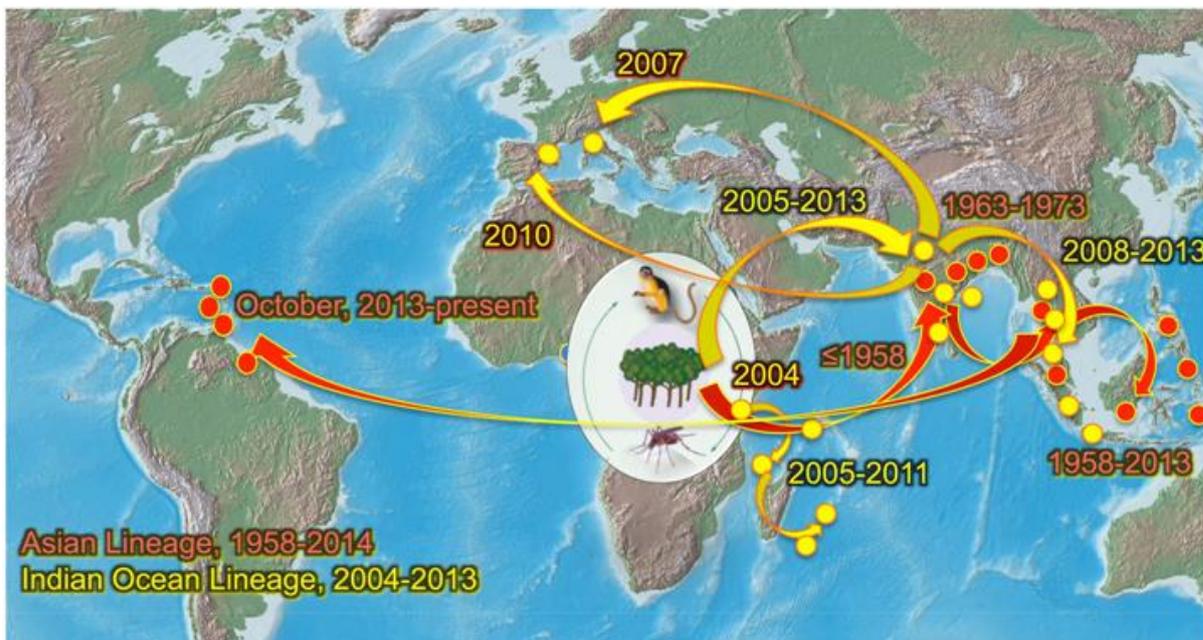
Segundo Halstead (2015), em um apanhado retrospectivo, os primeiros relatos de uma doença exantemática semelhante à chikungunya foi registrada em 1823, em Zanzibar, onde foi chamado kidingapepo, um termo Swahili que significa uma doença que causava convulsão repentina. À época era pouco viável estabelecer uma diferença entre sinais e sintomas atrelados ao resultado laboratorial, pensando-se assim, tratou-se de uma única doença, que posteriormente seria chamada de dengue. Durante o Século XIX, pesquisadores passaram a reconhecer diferenças

clínicas em relatos de surto de dengue, onde os sintomas mais divergentes eram a duração da febre e as dores articulares pós-doença.

No século XX, os experimentos resultaram na recuperação e nomeação dos atuais sorotipos da dengue, antes confundidos com outras doenças exantemáticas. Em 1952, o vírus chikungunya foi recuperado durante um surto na Tanzânia, sendo confundido até então, com os atuais vírus da dengue (HALSTEAD, 2015).

Quando identificado o CHIKV pela primeira vez entre os anos de 1952 e 1953, achava-se tratar de uma doença restrita à África e Ásia, onde a primeira confirmação da doença, nesse último continente, foi relatada nas Filipinas em 1954 com surtos subsequentes no sul e sudeste do continente. Para surpresa de uns e confirmação de outros autores, a partir de 2004 emergiu uma epidemia da linhagem ECSA que se espalhou por via marítima da costa do Quênia para as ilhas do Oceano Índico, se dispersando rapidamente por países como, Sri Lanka, Indonésia, Índia e República das Maldivas (PAHO, 2013-2014).

Figura 1 - Distribuição de cepas enzoóticas do CHIKV, o surgimento (setas e pontos vermelhos) e disseminação pelo oceano Índico (setas e pontos amarelos) na África.



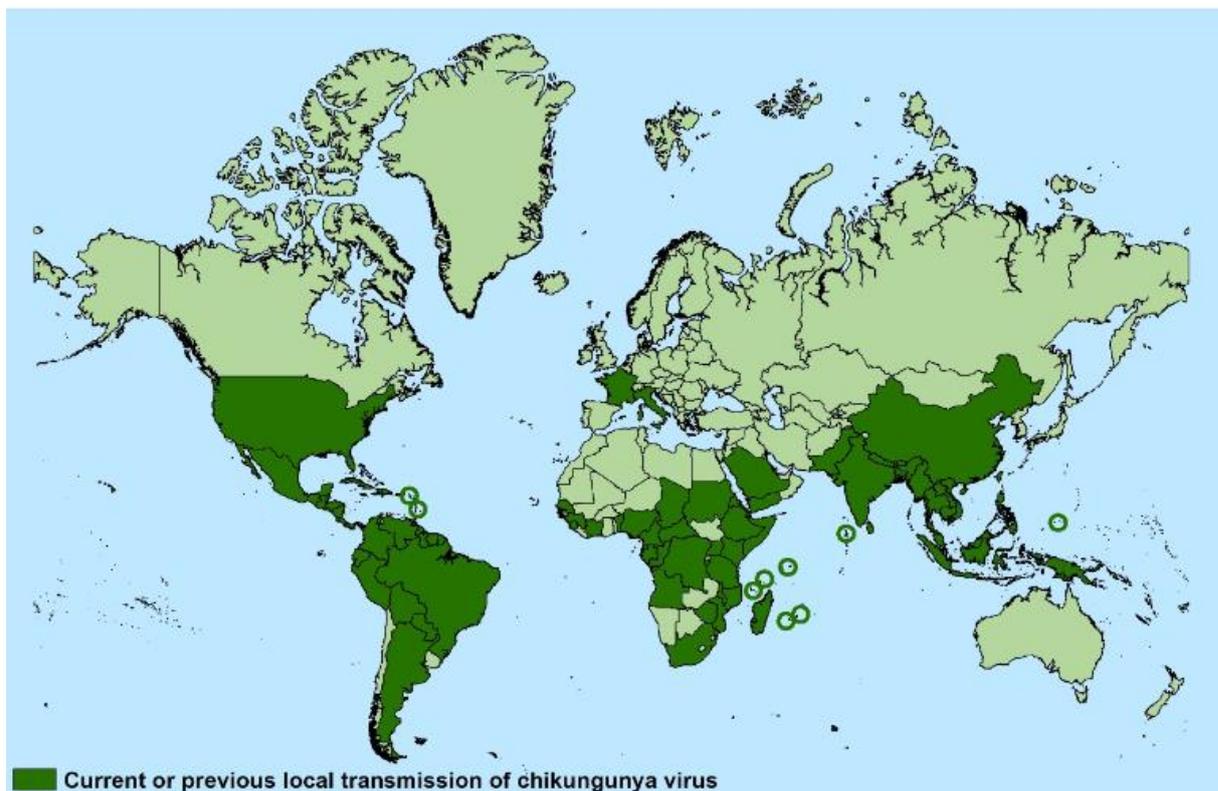
Fonte: Wenne, 2014.

Desde então, especula-se que, epidemias por CHIKV vinham sendo registradas desde 1779, mas foram equivocadamente documentadas como surtos de dengue. Entre os anos de 1960 e 1990, o vírus foi isolado repetidas vezes durante numerosos surtos em países da África Central e do Sul (Sudão, Uganda, República Democrática do Congo, Malawi, Zimbábwe, Quênia e África do Sul), assim como em países da África Ocidental, incluindo o Senegal, Benin, República da Guiné, Costa do Marfim e Nigéria. A ocorrência de surtos ou evidências de chikungunya na África estão geralmente associadas a períodos chuvosos, seguidos de “spillover” ou superpopulação de vírus, a partir de um ciclo silvestre enzoótico para um epizoótico, em geral urbano. Surtos em áreas rurais podem ocorrer quando a densidade vetorial aumenta em áreas onde populações de indivíduos não-imunes estão presentes (WEAVER, 2014).

O primeiro surto observado na ilha Reunião, um departamento ultramarino francês no Oceano Índico, ocorreu no início de março de 2005 em pacientes vindos de Comoros. A transmissão até então, se comportava de forma moderada até que se iniciou a estação chuvosa em dezembro de 2005 e com isso, estabeleceu-se uma epidemia de intensa magnitude, atingindo cerca de 300.000 pessoas, no período de um ano em uma região de 787.836 habitantes. Análises genéticas de cepas do CHIKV identificaram três distintas linhagens: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África (ECSA) e Ásia (BURT *et al.*, 2007). Sendo identificada em 2004 a linhagem do Oceano Índico como descendente da linhagem ECSA (TSETSARKIN *et al.*, 2007).

Por décadas, foi dada pouca importância e investimentos em pesquisas e programas de saúde pública para o controle das arboviroses. Em consequência disso, observou-se que nos últimos 50 anos, ocorreram epidemias dessas doenças, sendo as mais frequentes, dengue, febre amarela, chikungunya e Zika, resultado do tripé do mundo moderno: urbanização, globalização e mobilidade internacional (WIKANESMITH, 2016). Fatores que contribuíram para a dispersão de arbovírus em vários países no mundo (Figura 2).

Figura 2 - Países e territórios que notificaram casos de chikungunya até 30 de outubro, 2019.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention/CDC, 2020.

### 1.1.1 Chikungunya nas Américas

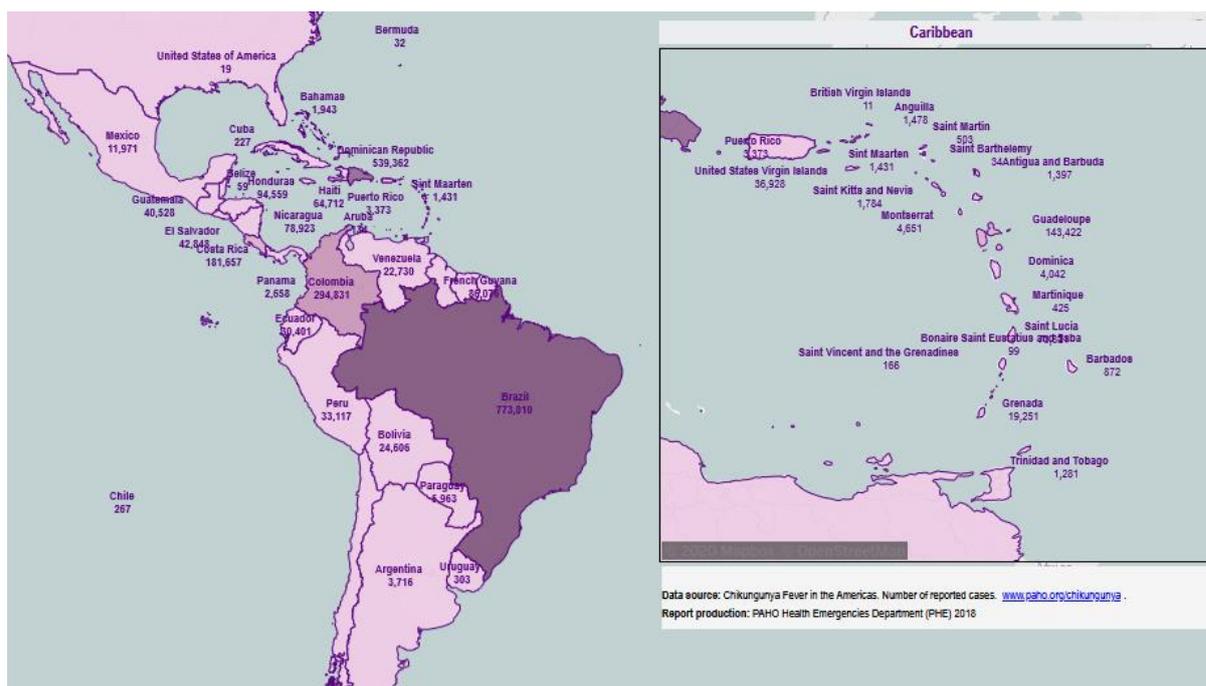
Nas Américas a relevância da doença foi identificada em dezembro de 2013, após a publicação de um alerta epidemiológico sobre as evidências dos primeiros casos autóctones de chikungunya pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Os primeiros casos foram reportados na ilha de Saint Martin, onde acontecia no mesmo período um surto de dengue, dificultando o diagnóstico da doença pela semelhança de sintomas (PAHO, 2013).

Após o reporte, a doença foi identificada em 45 países ou territórios no período de dezembro de 2013 a janeiro de 2015, espalhando-se pelo Caribe, América Central, América do Norte e América do Sul, resultando em um total de 1.094.661 casos suspeitos de CHIKV, sendo, 26.606 confirmados com testes laboratoriais (PAHO, 2016).

Como em muitas outras doenças transmitidas por vetores, os surtos foram

relatados principalmente durante a estação chuvosa, quando a densidade de mosquitos é maior. Altas taxas de ataque da doença foram relatadas em áreas como República Dominicana (41%) e Suriname (90,4%), tendo o pico de transmissão atingido em três meses (PIMENTELET al., 2014).

Figura 3 - Casos de chikungunya acumulados, por países das Américas, entre dezembro de 2013 a dezembro de 2017



Fonte: OPAS, 2017. Disponível em: [https://ais.paho.org/phil/viz/ed\\_chikungunya\\_amro.asp](https://ais.paho.org/phil/viz/ed_chikungunya_amro.asp)

Segundo Burt et al (2017), a caracterização genética do vírus circulante no Caribe e nas Américas mostrou ser de linhagem asiática, muito próxima a circulante nas Filipinas (2013), China (2012) e Yap (2013).

A partir disso, passou-se a considerar o risco de introdução da doença no Brasil devido o fluxo de pessoas, vetores competentes *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e população suscetível, tornando necessária a preparação com antecedência para a introdução do CHIKV no Brasil. Possibilidade que se tornou real quando os primeiros casos autóctones da doença foram notificados no país em meados de agosto e setembro de 2014 (BRASIL, 2014).

### 1.1.2 Chikungunya no Brasil

No Brasil, os primeiros casos foram relatados no segundo semestre de

2014 nas cidades de Oiapoque, localizada no estado do Amapá, no norte do país, e em Feira de Santana, no estado da Bahia, localizado na região Nordeste (NUNES et al., 2015).

Uma análise sorológica e virológica realizada entre os meses de junho a setembro de 2014 no Brasil, identificou o genótipo asiático como responsável pela transmissão autóctone em setembro de 2014, importado da Guiana Francesa, país limítrofe com município de Oiapoque no estado do Amapá. Em outra região do país em meados de agosto de 2014, o município de Feira de Santana, na Bahia, funcionários da vigilância local notaram o aumento de casos suspeitos de uma doença que causava febre alta, intensa dor articular bilateral e inchaço. Pensando no diagnóstico para dengue, esses pacientes tiveram amostras sorológicas testadas para essa doença, porém, com resultados negativos (BRITO et al., 2017).

Em seguida, o Instituto Evandro Chagas (IEC), laboratório de referência para arboviroses no país, identificou o genótipo ECSA de chikungunya em amostras desses pacientes, confirmando o primeiro surto por esse genótipo nas américas (TEIXEIRA et al., 2014). A introdução foi resultante da imigração de um paciente proveniente de Angola, caso índice que desenvolveu sintomas da doença em Feira de Santana/BA (NUNES et al., 2015).

Desde então, a doença se distribuiu em todos os estados do Brasil, com maior incidência na região Nordeste (BRASIL, 2016). Em 2015, segundo os dados do Ministério da Saúde (MS) entre as semanas epidemiológicas (SE) 1 a 52, foram notificados 38.332 casos de chikungunya no país, o que representou uma taxa de incidência de 18,7 casos por 100 mil habitantes. Os casos confirmados foram representados por 34,5% (13.236/38.332) do total de registros. Naquele ano foi confirmada a ocorrência de 14 óbitos por chikungunya nos estados da Bahia (5), Sergipe (2), Pernambuco (7) (BRASIL a, 2017).

Em 2016, foram registrados 271.824 casos prováveis da doença em todo o país, representando uma taxa de incidência de 133,0 casos por 100 mil habitantes. A contribuição dos casos confirmados foi de 55,7% (151.318/271.824), o que demonstrou uma transmissão intensa da doença. Na análise feita por regiões geográficas, o Nordeste novamente apresentou a maior taxa de incidência (415,7 casos por 100 mil habitantes), dando destaque aos estados do Rio Grande do Norte (723,1 casos por 100 mil habitantes), Ceará (537,7 casos por 100 mil habitantes), Pernambuco (522,3 casos por 100 mil habitantes), Alagoas (514,8 casos por 100 mil

habitantes) e Paraíba (503,0 casos por 100 mil habitantes). Foram confirmados 196 óbitos pela doença, sendo somente essa região, responsável por 92,3% desse total (181/196) (BRASIL a, 2017).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), em 2017, até a SE 52, a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis de febre de chikungunya (142.131), o que representa 76,5% em relação ao total das outras regiões do país. Tendo destaque também os óbitos, sendo responsável por 84,4% (146/173) do total registrado no país naquele ano (BRASIL, 2018).

### **1.1.3 Chikungunya no Ceará**

Os primeiros casos importados de chikungunya foram identificados em julho de 2014 em pacientes que vinham da República Dominicana, país com circulação sustentada à época. Em 2015, foram confirmados dois primeiros casos autóctones nos municípios de São Gonçalo do Amarante e Fortaleza, chegando ao final daquele ano com mais de 15 casos confirmados em cinco municípios do estado. Os anos seguintes, 2016 e 2017, apresentaram transmissão sustentada do vírus que se manifestou em duas ondas epidêmicas nesses anos, com altas taxas de incidência e mortalidade em todo o estado (SIMIÃO et al., 2019).

Em 2016, foram notificados 56.264 casos suspeitos, sendo 32.766 (58,2%) confirmados. A incidência da doença no Ceará foi de 365,5 por 100 mil habitantes, dos quais, 11 (6,0%) municípios apresentaram incidência superior a 1.000 casos por 100 mil habitantes. No ano posterior, foram notificados 139.729 casos, com 105.312 (75,4%) confirmações. A doença apresentou incidência de 1.174,9 por 100 mil habitantes, com 41 (22,8%) municípios com incidência superior a 1.000 casos por 100 mil habitantes. Quanto aos óbitos, foram confirmadas 244 mortes por CHIKV com comprovação laboratorial, sendo 50 (20,5%) em 2016, 194 (79,5%) em 2017 (SIMIÃO et al., 2019). Vale ressaltar que a epidemia de chikungunya ocorreu em paralelo à circulação dos vírus da dengue e Zika no estado, dificultando principalmente o diagnóstico e tratamento da doença.

O cenário da capital Fortaleza não poderia ser diferente. Segundo o boletim epidemiológico do município (2019), Fortaleza registra a primeira onda epidêmica da doença, confirmando 17.801 casos, representados por uma incidência de 681,4

casos/100 mil habitantes e 25 óbitos confirmados. Em 2017, acontece a segunda onda com 70.882 notificações da doença, o que corresponde a 2.348,9 casos/100 mil habitantes e 144 óbitos. Sendo este último, o ano que registrou a maior epidemia por arbovírus na Capital. Em 2018, a taxa de incidência foi de 20,8 casos por 100 mil habitantes, apresentando um decréscimo em comparação com o ano anterior. A faixa etária mais acometida foi a adulta (20 a 59 anos), o que corresponde a 67,8% dos casos confirmados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – FORTALEZA, 2019).

Quanto aos óbitos, foram confirmados 170 desfechos fatais somente no município de Fortaleza, ao longo dos anos de circulação do vírus no município (2015 a 2019). A faixa etária predominante foi a idosa (> 60 anos) apresentando uma média de 74,8 anos e mediana de 78 anos. O gênero mais acometido foi o masculino representado por 53,5% do total de casos. O tempo de evolução dos óbitos foi em média, 15 dias (entre o início dos sintomas e o óbito) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO – FORTALEZA, 2019).

## **1.2 Dinâmica de transmissão**

### **1.2.1 Vetores**

O CHIKV é transmitido por espécies de mosquitos *Aedes* spp, principalmente *Aedes aegypti*. Porém, na epidemia de 2005-2006 em Reunião, o vetor da transmissão do vírus entre humanos foi o mosquito tigre asiático, *Aedes albopictus*. A transmissão do vírus pelo novo vetor ocorreu devido a uma mutação na proteína do envelope do CHIKV de genoma ECSA (E-1A226V), permitindo uma adaptação do vírus ao vetor. *Aedes albopictus* são abundantemente distribuídos em áreas urbanas da Europa e dos Estados Unidos o que torna essas regiões vulneráveis à transmissão autóctone do vírus, como detectada na Itália e na França (TSETSARKIN et al., 2007).

Ambos os mosquitos são amplamente distribuídos por todos os trópicos com *Ae. albopictus*, sendo também presente em latitudes mais temperadas. Dada a distribuição dos vetores pelas Américas, toda a região é suscetível à introdução e a propagação do vírus (BRASIL, 2014).

O que determina a competência vetorial são as características fisiológicas da espécie que permitem a transmissão, como a ingestão de vírus com sangue e a subsequente infecção das glândulas salivares dos mosquitos (HIGGS E

VANLANDINGHAM, 2015).

A capacidade vetorial determina também o potencial de surto e é influenciada principalmente por fatores intrínsecos (barreiras e genéticas de infecção por mosquitos) e extrínsecos (questões ambientais). A densidade vetorial em relação ao hospedeiro, a probabilidade de que o vetor se alimenta de um hospedeiro em um dia, a sobrevivência vetorial e o período de incubação extrínseca são fatores diretos que determinam a infectividade (KRAMER E CIOTA, 2015).

### **1.2.2 Reservatório**

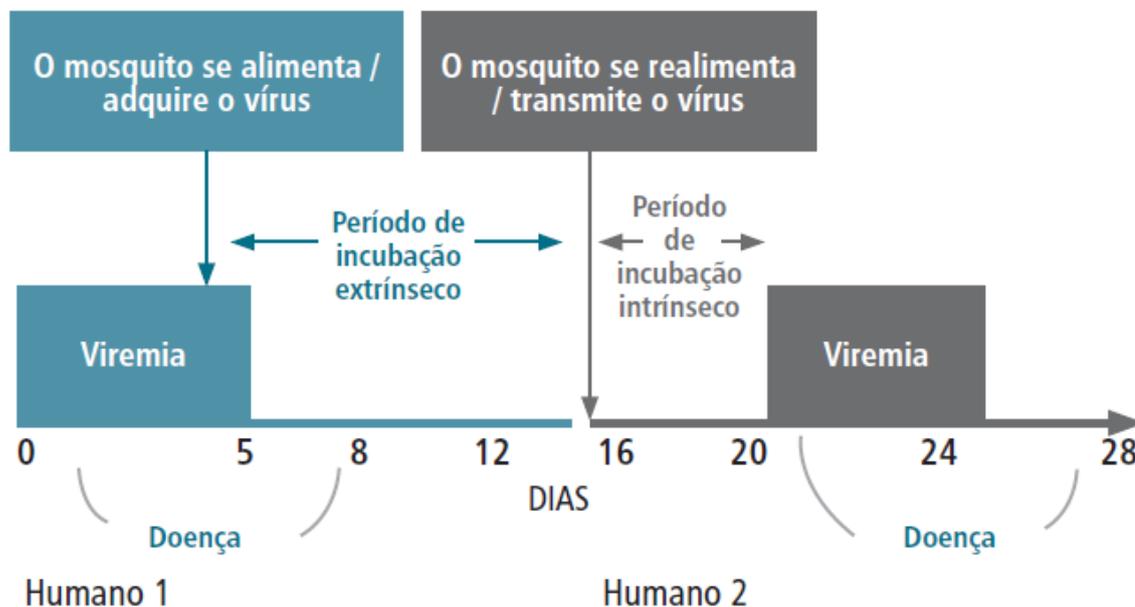
Humanos servem como o principal reservatório do CHIKV durante períodos de epidemia. Durante períodos interepidêmicos, um número de vertebrados tem sido implicado como potenciais reservatórios, incluindo primatas não humanos, roedores, pássaros e outros pequenos mamíferos (OPAS, 2011).

### **1.2.3 Período de incubação**

Fuller et al. (2017) analisou o período de incubação dos vírus no mosquito e identificou um parâmetro importante para determinar o tempo das epidemias de ZIKV e CHIKV. O período de incubação do CHIKV no *Aedes aegypti* é de 2 a 4 dias, enquanto o do ZIKV é de pelo menos 10 dias. Quando parametrizamos autores parametrizaram o modelo com essas configurações, o CHIKV se espalhou mais rapidamente e substituiu o ZIKV na população simulada de mosquitos. Como o CHIKV teve um período de incubação mais curto do que o ZIKV nos mosquitos nas simulações, teve a transmissão mais acelerada em comparação com a Zika, que foi associado a um declínio no número de casos e aumento dos casos de CHIKV.

Quanto ao período de incubação da doença em humanos, os mosquitos adquirem o vírus de um hospedeiro virêmico, após um período de incubação entre dez dias em média. Após esse prazo, o mosquito torna-se capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro suscetível, como por exemplo, um humano. Após a picada de um mosquito infectado, os sintomas da doença tipicamente tendem a aparecer entre três a sete dias, período de incubação intrínseco (Figura 4) (BRASIL, 2014).

Figura 4 - Períodos de incubação extrínseco e intrínseco para o vírus Chikungunya.



Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention/CDC* e Organização Pan-Americana da Saúde.

## 2.4 Suscetibilidade e imunidade

Todos os indivíduos não expostos previamente ao CHIKV (indivíduos suscetíveis) estão sob o risco de adquirir infecção e desenvolver a doença. Acredita-se que, uma vez exposto ao CHIKV, indivíduos desenvolverão uma imunidade duradoura que os protegerá de uma nova infecção pelo mesmo vírus (BRASIL, 2014).

## 1.3 Diagnóstico

### 1.3.1 Isolamento viral

O isolamento do vírus pode ser realizado em mosquitos coletados no campo ou em amostras de soro na fase aguda ( $\leq 8$  dias). O soro obtido de sangue total colhido durante a primeira semana de doença deve ser transportado refrigerado (entre  $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$  ou gelo seco) o mais rapidamente possível (dentro de 48 horas) para o laboratório, para ser inoculado em uma linhagem de células sensíveis ou uso de camundongos (BRASIL, 2014).

CHIKV produzirá efeitos citopáticos típicos dentro de três dias após a inoculação em uma variedade de linhagens de células, incluindo células Vero, BHK-21, e as células HeLa. O isolamento do vírus pode ser realizado em frascos T-25 ou frascos estéreis. No entanto, dados recentes sugerem que o isolamento em frascos estéreis é mais sensível e produz efeitos citopáticos (CPE) antes de isolamento comparado com frascos tradicionais. O isolamento do CHIKV deve ser confirmado por IFI (Imunofluorescência indireta) utilizando antissoro CHIKV específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão de cérebro de rato. O material biológico utilizado pode ser: sangue, líquido cérebro-espinhal e líquido sinovial. Esse procedimento só poderá ser realizado em laboratórios BSL-3 para reduzir o risco de transmissão viral (BRASIL, 2014).

### **1.3.2 RT-PCR**

PCR (Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) em tempo real com ensaios fechados devem ser utilizados devido a sua maior sensibilidade e menor risco de contaminação. O Laboratório de Diagnostico no Center for Disease Control and Prevention (CDC), *Division of Vector-borne Diseases (DVBD)*, rotineiramente utiliza um ensaio que demonstra uma sensibilidade de menos de 1 PFU ou 50 cópias do genoma. Soro de sangue total é utilizado para os testes de PCR, assim como o isolamento do vírus (BRASIL, 2014).

O estudo de Mehta et al (2018), explica que devido o vírus da chikungunya ser um alfavírus, não há reatividade cruzada sorológica com os flavivírus relacionados com dengue e Zika, tornando o diagnóstico mais direto (em áreas onde outros alfas vírus não circulam) e que o diagnóstico se torna mais fácil pela detecção do vírus por PCR ou cultura no sangue, devido a sua longa e alta viremia no indivíduo.

### **1.3.3 Sorologia**

Para os primeiros casos da doença, o diagnóstico sorológico é feito a partir de sangue total e utilizado em Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e no teste de neutralização por redução de placas (PRNT). A amostra de soro (ou sangue) deve ser transportada entre 2°C - 8°C, sem congelamento. O diagnóstico sorológico pode ser feito pela demonstração de anticorpos imunoglobulina M (IgM) específicos

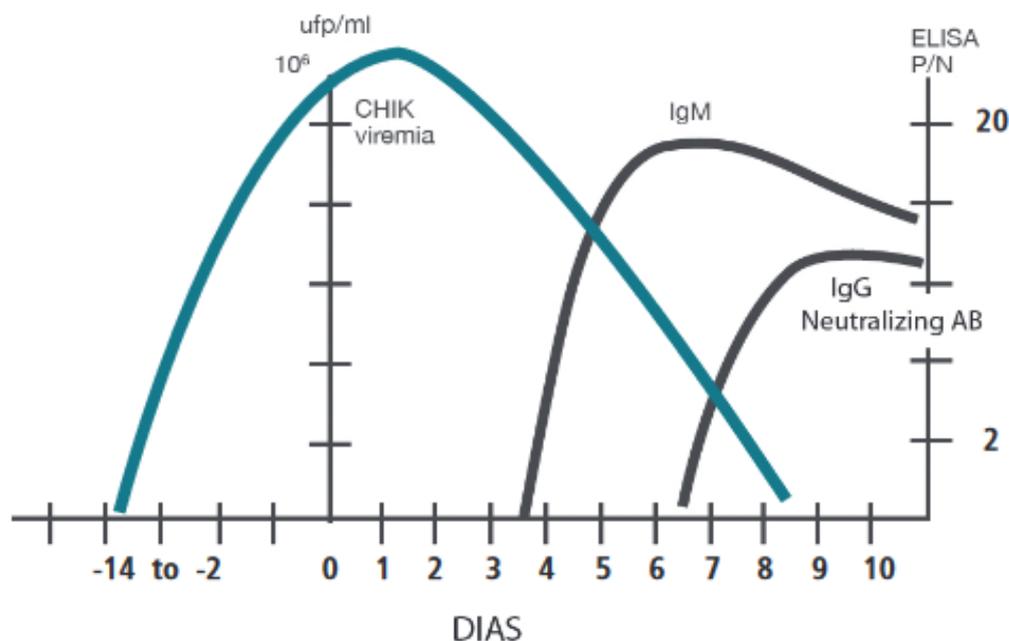
para CHIKV ou por um aumento de quatro vezes no título do teste de neutralização de redução de placa bacteriana (PRNT) em amostras das fases aguda e convalescente (BRASIL, 2014).

Anticorpos IgM específicos para CHIKV são demonstrados pela utilização de técnicas que detectam o anticorpo como o ELISA de captura (MAC-ELISA) seguida do PRNT. O PRNT era necessário para confirmar os primeiros resultados da doença por MAC-ELISA pelo risco de reatividade cruzada entre alguns membros do sorogrupo dos vírus da Semlikiforest ter sido observado. Testes de PRNT, utilizado para confirmar o MAC-ELISA ou demonstrar um aumento de quatro vezes em amostras nas fases aguda e convalescente, deve sempre incluir outros vírus dentro do sorogrupo Semlikiforest (como por exemplo, o vírus Mayaro) para validar a especificidade da reatividade. Em situações em que o ensaio PRNT não estiver disponível, outros testes sorológicos (por exemplo, inibição da hemaglutinação) podem ser usados para identificar uma infecção recente com alfavírus, porém PRNT é necessário para confirmar uma infecção recente por CHIKV (BRASIL, 2014).

Após a circulação viral tornar-se presente em determinada região, deve-se pesquisar anticorpos específicos, as principais técnicas disponíveis são: o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e o teste imunocromatográfico do tipo *Point-of-Care* (POC). Os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos do tipo IgM, que podem ser detectados a partir do segundo dia após o aparecimento dos sintomas (sendo que o período mais indicado para essa investigação sorológica é a partir do quinto dia) e do tipo IgG, a partir do sexto dia (BRASIL, 2017).

O soro da fase aguda deve ser coletado imediatamente após o início da doença e o soro na fase convalescente após 10 a 14 dias.

Figura 5 - Viremia e resposta imune seguida de infecção por vírus Chikungunya.



Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention/CDC* e Organização Pan-Americana da Saúde.

## 1.4 Manifestações clínicas

### 1.4.1 Fase aguda

A doença aguda é comumente caracterizada por febre de início súbito (tipicamente maior que  $39^{\circ}\text{C}$ ) e dor articular intensa. Outros sinais e sintomas podem incluir cefaleia, dor difusa nas costas, mialgia, náusea, vômito, poliartrite, erupção cutânea e conjuntivite. A fase aguda do CHIKV dura de 3-10 dias. A febre, na maioria das vezes o primeiro sintoma a aparecer, tem duração de até sete dias, podendo ser contínua ou intermitente. Nesse caso a queda de temperatura não está associada à piora dos sintomas. Sintomas articulares são comumente simétricos e ocorrem frequentemente nas mãos e nos pés, mas podem afetar articulações mais proximais. Edema também pode ser visto e frequentemente associado com tenossinovite. Os pacientes podem ficar incapacitados devido à dor, fragilidade, ao edema e à rigidez, sendo incapazes de executar tarefas normais ou ir ao trabalho, podendo levar ao confinamento devido a esses sintomas (BRASIL, 2014).

Segundo o Ministério da Saúde, os exantemas normalmente ocorrem de dois a cinco dias após o início da febre em aproximadamente metade dos pacientes. As erupções são tipicamente maculopapulares, envolvendo o tronco e as extremidades, mas também podem incluir as regiões palmar, plantar e facial. Também podem se apresentar como eritema difuso que cede sob pressão. Em crianças, as lesões do tipo vesículo-bolhosas são as manifestações cutâneas mais comuns (BRASIL, 2014).

Não há achados hematológicos patognomônicos significativos observados em infecções por CHIKV. Achados laboratoriais anormais podem incluir trombocitopenia leve ( $>100.000/\text{mm}^3$ ), leucopenia e testes de função hepática elevados. A taxa de sedimentação de eritrócitos e a proteína C - reativa estão frequentemente elevadas (BRASIL, 2014).

#### **1.4.2 Fase pós-aguda**

Após os primeiros dez dias, a maioria dos pacientes sente uma melhora na saúde geral e na dor articular. Porém, após este período, uma recaída dos sinais pode ocorrer em alguns pacientes que reclamam de vários sintomas reumáticos, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor em articulações e ossos previamente sensíveis e tenossinovite hipertrófica subaguda nos punhos e tornozelos. Isso é muito comum entre dois e três meses após o início da doença. Alguns pacientes também podem desenvolver distúrbios vasculares periféricos, como a síndrome de Raynaud. Além dos sintomas físicos, a maioria dos pacientes reclama de sintomas depressivos, cansaço geral e fraqueza. Caso os sintomas persistam por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica (BRASIL, 2017).

#### **1.4.3 Fase Crônica**

A doença crônica é definida por sintomas que persistem mais de três meses. A frequência de pessoas relatando sintomas persistentes varia substancialmente por estudo e pela quantidade de tempo decorrido entre o seu início e o tratamento. Estudos da África do Sul mostraram que 12%-18% dos pacientes terão sintomas persistentes de 18 meses a três anos. Em estudos mais recentes na Índia, a proporção de pacientes com sintomas persistentes dez meses após o início da

doença foi de 49%. Dados da Ilha Reunion demonstraram que 80% - 93% dos pacientes se queixaram de sintomas persistentes três meses após o início da doença; o que diminuiu para 57% aos 15 meses e 47% aos dois anos (BRASIL, 2014).

O sintoma persistente mais comum é a artralgia inflamatória nas mesmas articulações afetadas durante os estágios agudos. Geralmente, não há mudança significativa em testes laboratoriais e nas radiografias das áreas afetadas. Porém, alguns indivíduos desenvolvem artropatia/artrite semelhante a artrite reumatóide ou artrite psoriática. Outros sintomas da fase crônica da doença podem incluir cansaço e depressão. Fatores de risco para a não recuperação são: idade avançada (maiores de 45 anos), problemas de articulação preexistentes e doenças agudas mais graves (BRASIL, 2014).

### **1.5 Transmissão vertical do vírus**

Além da transmissão horizontal através da picada do mosquito, o vírus da chikungunya pode ser transmitido por via vertical, levando o recém-nascido a uma doença neonatal grave, destacando principalmente a encefalite, que pode causar deficiências ao longo da vida (RITZ et al., 2015).

A descrição dessa transmissão é recente, sendo descoberta em junho de 2005 na epidemia que afetou mais de um terço da população na Ilha da Reunião. O estudo mostrou que 50% das gestantes infectadas pelo CHIKV podem transmitir verticalmente o vírus para seus filhos no momento do parto, caso a gestante esteja com a carga viral elevada (MEHTA et al., 2018).

Após uma epidemia de chikungunya no Sri Lanka, mostrou-se que se o parto ocorrer após quatro semanas ou mais do período de infecção na mãe, a criança parece não ser afetada pelo vírus. Em contrapartida, sérias consequências foram encontradas nos recém-nascidos cujas mães tinham viremia alta no momento do parto (SENANAYAKE et al., 2009).

Crianças infectadas no período do parto, nascem com carga viral considerada muito baixa ou indetectável, tornando improvável a hipótese de microtransfusão placentária, uma vez que a viremia neonatal esperada deveria ser próxima a infecção materna. Em média, é preciso de 3 a 7 dias para a carga viral da chikungunya transmitida à criança chegar a um nível suficiente para causar a doença clínica (MEHTA et al., 2018).

Um estudo brasileiro descreveu o primeiro relato de provável transmissão vertical do CHIKV. O caso foi de uma gestante de 28 anos com HAS que apresentou sintomas compatíveis de arbovirose, com tempo de gestação de 34 semanas. A paciente desenvolveu pré-eclâmpsia com insuficiência respiratória grave resultando em uma cesárea de emergência, evoluindo para o óbito 12 dias após o início dos sintomas. Quanto ao recém-nascido, pré-termo pesando 2.535 Kg, com pontuação de Apgar de 4/8. Foi encaminhado para a UTI neonatal com neutrofilia e trombocitopenia, apresentando vários episódios de convulsão e distúrbios hemorrágicos, que resultaram em morte, com IgM de chikungunya reagente no fluido cefalorraquidiano (OLIVEIRA et al., 2018)

## **1.6 Tratamento**

### **1.6.1 Fase aguda**

Na fase aguda, o objetivo principal é o alívio da dor musculoesquelética, que é intensa e incapacitante na maioria dos casos. Segundo Marques et al (2017), nessa fase da doença, devem ser usados analgésicos comuns (que podem ser utilizados sozinhos ou em combinações na dosagem habitual) e/ou opióides fracos (em casos de dor grave ou refratária), e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), devendo ser evitados os salicilatos. Porém, sua eficácia não está completa e os efeitos adversos não são raros como resultado de excesso de auto-medicação (SIMON et al., 2011).

Nessa fase, as dores podem apresentar características neuropáticas (dor em queimação e/ou latejante, fisgada ou sensação de choque, agulhadas, frio ou formigamento), possibilitando o uso de antidepressivos cíclicos (amitriptilina e nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina e carbamazepina), segundo orientação médica (MARQUESet al., 2017). A Sociedade Brasileira de Reumatologia recomenda que os AINEs, não sejam utilizados em pacientes que apresentem manifestações osteomusculares por trazerem risco de complicações hemorrágicas. Ainda, caso haja necessidade, pode-se utilizar após o sétimo dia com a exclusão do diagnóstico de dengue.

### **1.6.2 Fases pós-aguda e crônica**

Na fase pós-aguda, os AINEs e/ou drogas adjuvantes podem ser usados para o controle da dor (anticonvulsivantes ou antidepressivos) em casos refratários a analgésicos/opioides. Quando relatada dor musculoesquelética moderada a grave ou naqueles casos que possuem contraindicações ao uso desses medicamentos, recomenda-se o uso de prednisona ou prednisolona na dose de até 20 mg/dia (Marques et al, 2017). Em um estudo multicêntrico, prospectivo na Ilha Reunião, pacientes nas fases pós-aguda e crônica, após serem atendidos por um reumatologista, além do analgésico, 37,3% dos pacientes receberam tratamentos com AINEs, 16,3% com corticosteroides e 20,8% receberam pelo menos uma infiltração local na tentativa de amenizar a dor persistente (BOUQUILLARD et al., 2018).

Muito tem se falado sobre o uso da hidroxicloroquina (HCQ), ou antimaláricos para diminuição da dor nas diferentes fases, porém, a opinião de especialistas é que essa medicação seja utilizada na fase subaguda, a critério clínico. Pois apesar de as evidências sobre o uso da HCQ não serem suficientes para uma recomendação de uso formal, especialistas de um grupo brasileiro de pesquisa sobre chikungunya (Chikbrasil), sugerem que pode haver um efeito benéfico, por ser uma droga poupadora de corticoide (MARQUES et al., 2017).

Na fase crônica da chikungunya, o uso de analgésicos é recomendado para alívio dos sintomas. Opióides fracos (codeína e tramadol) podem ser usados para aliviar sintomas de dor refratária ou severa (MARQUES et al., 2017). Nessa fase, 59% dos pacientes desenvolvem doenças crônicas persistentes, a principal delas é a artrite crônica por CHIKV. Esses pacientes podem apresentar sintomas inflamatórios incapacitantes, dolorosos e potencialmente destrutivos, levando a alguns especialistas denominá-la de artrite reumatoide (BOUQUILLARD E COMBE, 2009).

É importante que o profissional de saúde que atente a esses pacientes saiba que independente da fase da doença, Marques e colaboradores (2017), recomendam que sejam realizadas intervenções de reabilitação como medida complementar não farmacológica. Na fase aguda, são indicadas terapias analgésicas e anti-inflamatórias, devendo ser evitado o uso de calor; além disso, terapia manual e exercício de intensidade leve devem ser recomendados. Nas fase pós-aguda e crônica, devem ser seguidas as recomendações anteriores, porém, podendo incluir o calor, além de exercícios aeróbicos, alongamento, terapia manual e fisioterapia aquática.

## **1.7 Manifestações atípicas**

O documento criado pela OPAS em parceria com o CDC à época, trazia um alerta quanto à transmissão da chikungunya nas Américas, bem como a informação de que raramente ocorriam formas atípicas, graves e óbitos pela doença (OPAS, 2011). Características atípicas e complicadas são relatadas em <0,5% dos casos e mais frequentemente observadas em pacientes idosos, crianças e/ou na presença de doenças pré-existentes, como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares ou respiratórias (ECONOMOPOULOU et al., 2009).

Após epidemia da doença em nosso estado, pôde-se observar de perto que muitas manifestações nunca ou algumas delas pouco descritas poderiam estar associadas à infecção pelo CHIKV, mostrando que muito ainda se tinha a descobrir sobre essa doença.

### **1.7.1 Manifestações Reumatológicas**

Os primeiros distúrbios reumáticos pós-chikungunya foram descritos na África do Sul após um surto em 1979, quando Fourie e Morrison relataram pela primeira vez a síndrome artrítica reumatoide pós chikungunya (FOURIE E MORRISON, 1979). Os sintomas mais comuns da infecção pelo CHIKV, além de febre são as dores articulares ou manifestações reumatológicas que podem persistir por meses ou anos. As possíveis explicações para a cronicidade da artralgia estão ligadas à persistência viral, predisposição genética, indução de doenças auto-imunes, dano tecidual causado diretamente pelo vírus, causando o agravamento de doença articular preexistente e presença de inchaço nas articulações (GOUPIL E MORES, 2016).

Além disso, a severidade da doença na fase aguda aumenta os riscos de desenvolver artralgia crônica, levando os pacientes a terem dores por tempo indeterminado (GOUPIL E MORES, 2016).

Achados reumatológicos são descritos em todas as fases da chikungunya. No início da doença, mais de 90% dos pacientes adultos relataram artralgia com um padrão poliarticulado e simétrico, afetando principalmente as articulações das mãos, pulsos, ombros, joelhos, tornozelos e pés. A dor pode ser incapacitante e dificultar a realização de atividades diárias, como caminhar, escovar os dentes e pegar objetos.

O edema (periarticular e/ou articular), bem como a tenossinovite e rigidez articular, é frequentemente observado na fase inicial da doença (BRITO et al., 2020; MARQUES et al., 2017).

Na fase pós-aguda ocorre a exacerbação da dor podendo atingir articulações previamente afetadas, vindo ou não acompanhada de tenossinovite pós-aguda múltipla, com envolvimento predominante nos pulsos e tornozelos associados à rigidez matinal. Dor neuropática e síndrome do túnel do carpo são frequentemente relatadas nessa fase (MARQUES et al., 2017).

Após três meses do início dos sintomas, ou seja, na fase crônica, as queixas são caracterizadas por dor em um padrão persistente ou recorrente que pode manter sua intensidade de fases anteriores, podendo ser intensa e incapacitante, ou leve e até mesmo diminuindo a intensidade (BRITO et al., 2020). Em estudo realizado na Polinésia Francesa, 60% dos pacientes tiveram sintomas cronificados, dos quais 72 foram acompanhados por 3 anos, sendo 45% com artalgia persistente, 24% com recuperação inicial seguida de recidiva e 31% tiveram recuperação completa da fase aguda (SCHILTE et al., 2013).

Um estudo realizado na Colômbia relatou que cerca de 25% dos pacientes permaneceram sintomáticos com dor nas articulações após 20 meses de acompanhamento (RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016). Achados semelhantes foram relatados em uma meta-análise de estudos de infecção pós-CHIKV; o reumatismo inflamatório crônico esteve presente em 25% dos casos e artrite crônica em 14% (CHANG et al., 2018).

Em um estudo da ilha de Martinica, no Caribe, 128 pacientes (todos com confirmação laboratorial e histórico clínico consistente para o diagnóstico de artrite pós CHIKV); cerca de 21% dos pacientes progrediram para artrite reumatoide soro negativa em 1 ano. No mesmo estudo, 37% dos pacientes apresentaram erupção de artrite degenerativa subjacente, 35% tiveram recaída de espondiloartrite clinicamente inativa anterior e 7% dos pacientes apresentaram fibromialgia (BLETTERY et al., 2016).

O seguimento de pacientes que tiveram chikungunya há seis anos, demonstrou que a dor nas articulações ocorrem pelo menos uma vez por semana, com intensidade de moderada a intensa, além de rigidez e inchaço nas articulações. A presença de tais queixas levaram esses pacientes a procurarem assistência à saúde mais vezes (MARIMOUTO et al., 2015).

A artrite crônica por chikungunya (ACC) é um dos achados mais estudados e mais recorrentes, principalmente na fase crônica da doença. Os fatores de risco para o desenvolvimento da ACC incluem, sexo feminino, idade maior que 45 anos, DM, HAS, dislipidemia e doença reumática anterior e ter tido infecção mais grave na fase aguda de CHIKV (GÉRARDIN et al., 2013; YASEEN et al., 2014). Existem hipóteses que a patogênese da ACC está relacionada à persistência de um baixo nível de replicação do vírus nas articulações, existência de RNA viral no líquido sinovial induzindo uma autoimunidade (HOARAU, et al., 2010; POO et al., 2014; THANAPATI et al., 2017; MCCARTHY, et al., 2017).

### **1.7.2 Manifestações Neurológicas**

Um estudo de revisão realizado por Mehta et al (2018), analisando as manifestações neurológicas provocadas pelas três arboviroses dengue, Zika e chikungunya de forma individualizada, listou os achados neurológicos ligados ao CHIKV mais comuns como sendo, a encefalopatia, encefalite, mielopatia, mielite, encefalomielite disseminada aguda, Síndrome de Guillain Barré (SGB) e complicações neuro-oculares.

O CHIKV parece ter como alvo células endoteliais, progenitoras e células-tronco na zona subventricular. Isso prejudicaria a neurogênese e a migração neuronal, e é uma hipótese para a neuropatogênese da encefalomielite relacionada à doença (DAS et al., 2010).

Estudos recentes demonstraram que os astrócitos e oligodendrócitos são altamente suscetíveis à infecção por chikungunya. Essas células gliais expressam vários receptores de reconhecimento de padrões envolvidos na detecção de partículas virais, bem como padrões moleculares associados a danos, podendo então ser induzidas a expressar altos níveis de citocinas e quimiocinas em resposta à infecção pelo CHIKV. A resposta dos astrócitos a este vírus altera o número e a distribuição de sinapses que cada célula é capaz de formar. Esses resultados fornecem evidências de que a infecção por CHIKV induz a ativação imunológica morfológica e inata de células gliais, causando comprometimento neurológico (INGLIS et al, 2016).

Segundo estudo feito em Reunião, após epidemia de 2005 e 2006 foi

revelada uma taxa de incidência estimada de 8,6 por 100 mil pessoas com encefalite associada à chikungunya. Os pacientes apresentavam estado mental alterado, convulsões e sinais neurológicos focais. Ainda segundo o estudo, pessoas com encefalopatias que atendiam aos critérios de encefalite apresentaram doença grave do Sistema Nervoso Central (SNC), necessitando de apoio mais intensivo. Essa conclusão foi dada apesar de não haver diferença significativa entre cargas virais de chikungunya e títulos de IgM no soro ou no Líquido Cefalorraquidiano (LCR), podendo indicar fatores predisponentes do hospedeiro para o vírus chikungunya, justificando assim, sua neurovirulência (GERARDIN et al., 2016).

O CHIKV também está ligado ao acometimento de mielopatias e mielites, onde sintomas como, fraqueza nos membros, alterações sensoriais, hiperreflexia e distúrbios intestinais e da bexiga, estão presentes dependendo do nível da lesão e extensão em que a medula espinhal está envolvida. Sabe-se também que mielopatia e mielite geralmente ocorrem como parte de uma doença neurológica mais disseminada (Grupo de Trabalho do Consórcio de Mielite Transversal, 2002).

A Síndrome de Guillain Barré (SGB) também pode ser associada à chikungunya e se assemelha clinicamente com a que é causada por outras infecções, como por exemplo, pelo *Campylobacter jejuni*, apresentando fraqueza flácida bilateral simétrica, frequentemente com parestesia e/ou paralisia do nervo craniano (VAN DOOM et al., 2016). Singh et al (2008), descreveram que dos 72 pacientes que participaram do seu estudo, a maioria desenvolveu uma neuropatia periférica sem doença do SNC associada à chikungunya. Porém, sem resultados de LCR ou exames de neurofisiologia, o diagnóstico não foi possível.

Anos depois, em 2014 e 2015, após surto nas Ilha Reunião, foram avaliados nove pacientes com SGB associado à chikungunya. Segundo os autores do estudo, esse achado representou um aumento de 4 a 9 vezes na incidência anual de SGB da ilha francesa (OEHLER E FOURNIER et al., 2015). Em seguida, um estudo em Martinica e Guadalupe também mostraram um aumento na incidência de SGB após o surto do CHIKV de 2014, mas em menor grau (2 vezes) (VILLAMIL - GOMEZ et al., 2016).

Um estudo recente feito em Pernambuco, investigou as apresentações neurológicas em 46 pacientes com dupla infecção por arbovírus (Zika e chikungunya), detectada através dos testes RT-PCR ou detecção de anticorpos IgM. Os principais achados foram: 13 (28%) apresentaram doença no SNC, 15 (33%) apresentaram

doença no Sistema Nervoso Periférico (SNP), dois (4%) apresentaram acometimento neurológico misto (SNC e SNP), seis (13%) tinham neuropatias cranianas, e 10 (22%) tinham outra doença neurológica. O grupo de autores identificou ainda que, a SGB é mais comum em pacientes com infecções por Zika, enquanto encefalite e mielite foram mais prevalentes em pacientes com infecções por chikungunya (FERREIRA et al., 2020).

Manifestações oculares também podem estar associadas à infecção pelo CHIKV, havendo indícios da associação com a conjuntivite e a fotofobia na fase aguda da doença (MAHENDRADAS et al., 2013). Há relatos ainda, de doença inflamatória na úvea, retina e nervo óptico com aparecimento dos sintomas até a 12<sup>a</sup> semana do início dos sintomas (WADIA, 2007). Lalitha et al (2007), relatou ter encontrado em seu estudo, outras patologias mais graves, incluindo descolamento de retina, hemorragia e oclusão da artéria retiniana do ramo, conjunto de achados que exige um gerenciamento de emergência do sistema de saúde local.

Um estudo de caso feito no Rio de Janeiro, descreveu dados clínicos de um paciente de 35 anos que buscou a emergência oftalmológica com deficiência visual em ambos os olhos, além de alterações discretas e de equilíbrio. Ele referiu febre de apenas um dia, cefaleia, mialgia e exantema não pruriginoso ocorrido há um mês e imunização para febre amarela há 10 dias. Esses achados foram compatíveis com os descritos para síndrome da encefalomielite aguda disseminada (ADEM), uma condição rara responsável pela desmielinização do SNC, geralmente diagnosticada em crianças e adultos jovens. Os resultados laboratoriais sugeriram um diagnóstico patológico imunomeditado, possivelmente desencadeado por hiperestimulação após infecção viral. O resultado reagente de IgM contra CHIKV classificou o caso como confirmado para a doença (CARVALHO et al., 2020).

Muitos outros estudos neurológicos têm sido relacionados à chikungunya, embora em menor número. Um relato de surto em Reunião descreveu 32 pacientes que apresentaram alteração no padrão de comportamento, como distúrbio de atenção, irritabilidade e problemas de memória, convulsões febris, paralisia isolada do nervo craniano, acidente vascular cerebral e perda auditiva, revelando um espectro de chikungunya associado à doenças neurológicas bem amplo (GERARDIN et al., 2016).

Uma análise recente, feita através de autopsias dos óbitos por CHIKV no Ceará, demonstrou presença do vírus no LCR de 36 pacientes e em 4 amostras de cérebro, indicando assim, fortes indícios de um papel neurotrópico desse vírus

associado a uma infecção grave do sistema nervoso central em mais da metade dos óbitos investigados (LIMA *et al.*, 2020).

### **1.7.3 Manifestações Cardiovasculares**

A primeira associação do envolvimento clínico do miocárdio e a infecção pelo CHIKV, foi descrita em 1972, após Obeyeskere *et al.* apresentarem uma coorte de 10 pacientes com histórico de síndrome do tipo arbovírus, com evidência sorológica de IgM para dengue e chikungunya, atrelada à evidência clínica e eletrocardiográfica de miocardite. Além da febre, sintoma clássico da fase aguda, os pacientes também manifestaram palpitações, dor no peito, fadiga, dispneia e estimulação vagal, achados que já poderiam indicar síndrome coronariana (OBEYESEKERE *et al.*, 1973).

Após a infecção, o CHIKV penetra nos miócitos e gera danos diretos às fibras musculares, enquanto ocorre o aumento da resposta inflamatória e infiltração, levando a danos secundários por uma reação de hipersensibilidade e necrose no músculo cardíaco, mas geralmente sem sinais típicos de infarto (KÜHL *et al.*, 2005).

Em 2005 a 2006, durante o surto de chikungunya em Reunião, foi relatada uma mortalidade de 10% dos casos avaliados, sendo a insuficiência cardíaca causa atribuída em 15% dos óbitos, miocardite e pericardite em 5% e infarto agudo do miocárdio em 2%, totalizando em 22% a mortalidade por comprometimento cardiovascular (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2009).

Simon *et al.* (2007), descreveram um diagnóstico específico chamado de miopericardite induzida por chikungunya. O diagnóstico foi atribuído a resultados clínicos, biológicos e evidência morfológica de miocardite, com sorologia para CHIKV e nenhuma identificação de outro agente infeccioso. Alvarez *et al.* ressalta que chegar a essa definição diagnóstica é um resultado bastante útil, por outro lado, aconselha a sempre estar atento às comorbidades anteriores dos pacientes. No entanto, o que se nota é que as intervenções tendem a ser atrasadas e insuficientes, devido a ausência de diagnóstico e o resultado é uma insuficiência cardíaca refratária iminente que poderia ter sido evitada (ALVAREZ *et al.*, 2017).

Como foi o caso de um indiano de 25 anos, que apresentava uma dor epigástrica inespecífica e vômitos, com resultados de exames que revelavam uma miocardite. O paciente veio à óbito em poucas horas após desenvolver uma taquicardia ventricular refratária farmacológica e elétrica por não ter tido um

diagnóstico conhecido e conseqüentemente uma intervenção oportuna (até cinco horas) (MAHMOD et al., 2019).

Segundo Simon et al. (2008), até o momento, temos a evidência que existem três fases diferentes e interdependentes em pacientes com CHIKV e que desenvolvem forma atípica relacionada ao sistema cardiovascular:

1. Assintomático, sem achados de imagem;
2. Assintomático com reversão parcial de eletrocardiograma e alteração no ecocardiograma;
3. Morte.

Ainda segundo o autor, os achados cardíacos observados na ressonância magnética que persistirem por mais de um ano a partir do início da doença, se mostrarão permanentes e afetarão os pacientes em algum momento de suas vidas. O autor ainda alerta aos países que tiveram surtos de CHIKV desde 2005, observarão um aumento a longo prazo de cardiomiopatia dilatada, sendo essa a seqüela mais frequente mesmo em pacientes assintomáticos com quadro clínico aparentemente clássico envolvendo uma artralgia predominante.

Lemant et al. (2008) identificou a presença do vírus no tecido cardíaco das biópsias pós-morte. Os autores relataram o caso de uma idosa com CHIKV com confirmação laboratorial que desenvolveu uma miocardite fulminante, sem antecedentes médicos. A biópsia do miocárdio revelou extensa necrose e inclusões virais citoplasmáticas nas células.

Um estudo realizado em Sucre, na Colômbia, avaliou achados de Eletrocardiograma (ECG) de 42 pacientes com diagnóstico laboratorial de chikungunya, após o surto da doença entre os meses de setembro de 2014 a julho de 2015. Os principais achados foram: todos os pacientes do estudo apresentaram dor no peito, palpitações e desmaios; miocardite suspeita em todos eles; alterações de ECG observadas em 71,4% dos casos e nenhum paciente apresentava doença cardíaca anterior à infecção pelo CHIKV (VILLAMIL-GOMEZ et al., 2016).

Segundo Hidalgo-Zambrano et al. (2016) estudos que relacionam morbimortalidade cardiovascular à infecção por chikungunya ajudam a orientar cardiologistas e infectologistas em regiões onde a circulação do vírus é sustentada e regiões onde não há para que os profissionais se atentem ao que pode ocorrer à população, caso seja acometida pela doença.

#### 1.7.4 Manifestações Cutâneas

As manifestações cutâneas costumam surgir na fase aguda da infecção pelo CHIKV. Há relatos de exantema maculopapular transitório com erupção cutânea, às vezes edemaciado e/ou pruriginoso, podendo ser observado ainda, na região da face e no tronco de metade dos pacientes utilizados no estudo de Simon et al (2008).

Feigin e Cherry (1998) explicaram que em qualquer exantema viral estará envolvida a viremia e a disseminação do vírus na pele, resultando em um efeito citopático direto levando a lesão endotelial capilar epidérmica ou dérmica. Podendo ser devido a uma combinação de efeito citopático direto e fatores imunológicos.

WHO (2008), descreve em um *guideline* outros achados cutâneos como, úlceras orais, dermatite esfoliativa, bolhas pelo corpo e presença de púrpura. É relatado ainda, que a erupção maculopapular transitória é observada em até 50% dos pacientes, podendo persistir por mais de dois dias em aproximadamente 10% dos casos. A dermatite esfoliativa que afeta membros e face foi observada em cerca de 5% dos casos. A epidermólise bolhosa foi observada em crianças, onde a maioria das lesões de pele se recuperou completamente, exceto nos casos em que persistia uma hiperpigmentação fotossensível.

Jebain et al. (2020), descreveu o caso de uma criança com sete dias de vida que deu entrada no hospital com febre alta, sem outros achados clínicos específicos. No décimo dia de vida a criança desenvolveu erupção morbiliforme generalizada, seguida de vesículas e bolhas distribuídas simetricamente sobre as pernas, abdômen, tronco e extremidades, excluindo palmas das mãos e plantas dos pés. Necrose e descamação também foram vistas, bem como, eritema e esfoliação. Foi observado ainda que, conforme as lesões ficavam curadas a pele ficava hipopigmentada. O soro do recém-nascido e da mãe testaram positivo para chikungunya em RT-PCR e detecção de IgM.

Outro achado semelhante foi descrito no Ceará. Uma paciente de 13 anos de idade, queixando-se de febre, hiporexia, cefaleia e dor abdominal há seis dias deu entrada em uma unidade de referência para doenças infecciosas apresentando lesões achatadas, purpúricas e numerosas, assemelhando-se a uma queimadura extensa nos membros superiores. Após serem prescrito sintomáticos, hidratação adequada e repouso, as lesões regrediram descolando-se da pele, a paciente recebeu alta após três dias (FARIAS et al., 2019).

Os achados cutâneos se dão particularmente em bebês, incluindo o eritema generalizado, erupção cutânea maculopapular, lesões vesiculobolhosas e descamação da pele (Valampampil et al, 2009). Autores indianos descreveram o caso de uma criança de seis meses que apresentou febre alta há três dias e erupção cutânea vesiculobolhosa com duração de um dia. Vesículas e bolhas tinham texturas flácidas e coloração escura, sendo observadas no tronco e períneo e espalhadas até as extremidades, poupando região facial e mucosas (SINGH, 2015).

Existe ainda uma manifestação pouco conhecida que é o escurecimento das unhas ou hemorragia subungual. A pigmentação de unhas como lesões cutâneas foi observada em dois pacientes com comprovação laboratorial para CHIKV na Índia. Os pacientes tinham 48 e 56 anos, um do sexo masculino e o outro feminino. A coloração escurecida nas unhas surgiu após duas semanas do início dos sintomas, que foram: febre alta de início repentino, mialgia e artralgia. O curso da infecção por CHKV não foi debilitante com recuperação quase completa dentro de duas semanas. Não houve evidência de pigmentação facial ou qualquer outro envolvimento mucocutâneo em nenhum dos dois pacientes. Os autores chamam atenção para uma inspeção cuidadosa dos pacientes, evitando negligenciar qualquer parte do corpo (SINGAL E PANDHI, 2018).

Tini e Rezza (2018), descreveram dois casos de erupção cutânea morbiforme que se manifestou em indivíduos da mesma família, residentes em Roma – Itália. Um homem de 21 anos e sua irmã de 15, relataram febre alta (39,6° C) com duração de dois dias, mal estar, dor nas articulações (tornozelos e pulsos levemente edemaciados) e erupção cutânea morbiforme que afetava face, tronco, membros superiores e inferiores. O exantema se apresentou na palma das mãos, particularmente, a ponta dos dedos que ficaram demasiadamente avermelhadas. A confirmação laboratorial para a infecção se deu através de sorologia com a identificação de anticorpos IgM e IgG.

## 2 JUSTIFICATIVA

Até 70% dos indivíduos infectados pelo CHIKV apresentam sintomatologia. Esses valores são altos e bastante significativos quando comparamos a taxa de ataque das demais arboviroses, como dengue com, aproximadamente 40% e Zika com 20% (BRASIL, 2014). Esse potencial explosivo ocorre devido ao alcance da doença em grandes populações susceptíveis causando um número elevado, porém, subestimado de óbitos e casos graves (CAVALCANTI et al., 2017).

Um sistema de vigilância organizado para estudar um surto do CHIKV em Reunião (França), entre os anos de 2005 e 2006, revelou que a incidência de formas graves e atípicas da doença é maior em pessoas com idades avançadas. O estudo identificou ainda que, manifestações bolhosas, pneumonias e diabetes mellitus foram relatadas pós infecção, ou seja, sem relato dessas doenças/condições de saúde anterior à infecção. De forma pioneira, essa pesquisa também revelou uma elevação nos óbitos, porém sem muitos achados à época (ECONOMOPOULOU et al., 2009).

O Estado do Ceará viveu duas ondas epidêmicas de chikungunya nos anos de 2016 e 2017. Em 2016, com incidência de 365,5 por 100 mil habitantes, e 11 (6,0%) municípios com incidência superior a 1.000 casos por 100 mil habitantes. Em 2017, a incidência da doença foi de 1.174,9 por 100 mil habitantes, com 41 (22,8%) municípios com incidência de mais de 1.000 casos por 100 mil habitantes, representando um incremento de 73,1% na incidência entre os anos supracitados (SIMIÃO et al, 2019).

Outro ponto preocupante foi a ocorrência de óbitos, sendo notificados 194 desfechos fatais relacionadas ao CHIKV em 2017 no Ceará, o que corresponde a uma taxa de letalidade de 1,8 mortes por 1.000 casos. A capital Fortaleza, relatou o maior número de mortes relacionadas à doença, sendo responsável por 74,2% do total de óbitos do estado (LIMA et al, 2020).

Após resultados da alta infecção do CHIKV na população cearense, fomos impulsionados a investigar formas graves e atípicas de chikungunya no Ceará após epidemia de 2017, pretendendo contribuir com a descrição de manifestações atípicas em diferentes sistemas fisiológicos, identificados em pacientes com diagnóstico laboratorial para chikungunya, internados em hospitais de referência da rede pública e privada do Estado do Ceará.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Investigar os casos confirmados de chikungunya que evoluíram com manifestações atípicas e/ou graves pela doença, internados em hospitais da rede pública e privada de Fortaleza, durante epidemia no Ceará, em 2017.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de chikungunya com manifestações atípicas e/ou graves em tempo, pessoa e lugar;
- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos óbitos por chikungunya com manifestações atípicas e/ou graves em tempo, pessoa e lugar;
- Avaliar a relação entre condições clínicas pré-existentes e manifestações atípicas, graves e óbitos por chikungunya.

## 4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal descritivo, realizado por meio de dados secundários. Segundo Rouquayrol et al (2018), estudos transversais buscam delimitar parâmetros e estabelecer hipóteses sobre possíveis relações entre variáveis dependentes e independentes considerando medidas pontuais. Esse tipo de estudo possui baixo custo, menor risco de perdas e rapidez em sua elaboração, haja vista, as vantagens estarem relacionadas com o fato de as medidas serem tomadas uma só vez, sem necessidade de acompanhamento.

### 4.2 Local e período

A pesquisa foi realizada através de revisão de prontuários em cinco hospitais do município de Fortaleza/CE. Esses hospitais foram eleitos por prestarem um serviço de referência na atenção terciária à saúde, no estado do Ceará e contemplarem em suas especificidades desde o atendimento pediátrico, doenças infectocontagiosas, especialidade em cardiopneumologia e clínica geral. Essas unidades de saúde foram nomeadas de hospital K, hospital L, hospital W, hospital X, hospital Y e hospital Z para resguardar a identificação desses locais.

- **Hospital K:** hospital de ensino, credenciado pelos Ministérios da Saúde e Educação com residência médica e multiprofissional em infectologia. Funciona como referência em doenças infecciosas no Estado do Ceará, integrante da rede SUS - Sistema Único de Saúde há mais de 46 anos. Atualmente conta com 120 leitos, 8 leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mais de 700 profissionais.
- **Hospital L:** unidade terciária especializada no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas e pulmonares. Dispõe de todos os procedimentos de alta complexidade nestas áreas e destaca-se no transplante cardíaco de adultos e crianças, a instituição é gerenciada pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA) e atende pacientes dos 184 municípios do Ceará e das regiões Norte e Nordeste do país. Na área do ensino conta com residência médica nas especialidades de cardiologia clínica, cardiologia pediátrica, pneumologia, cirurgia cardiovascular, cirurgia torácica e terapia intensiva.

- **Hospital W:** unidade terciária referência no estado por prestar assistência terciária à criança e ao adolescente com doenças graves e de alta complexidade. Reconhecido como instituição de ensino e pesquisa, de administração pública estadual, subordinado à SESA. O Hospital dispõe de 310 leitos, sendo 306 de internação, quatro do hospital dia e 41 leitos de UTIs. Por mês, em média, são realizadas 830 internações, 17 mil consultas ambulatoriais e 4,5 mil na emergência, 86,3 mil exames laboratoriais clínicos e de imagem (internos e externos) e 730 procedimentos em sala cirúrgica.
- **Hospital X:** unidade terciária que realiza atendimento através de convênio. Presta atendimento de urgência, emergência, pronto atendimento ambulatorial e internações clínicas e cirúrgicas.
- **Hospital Y:** a unidade oferece atendimento de urgência, emergência, pronto atendimento ambulatorial e internações clínicas e cirúrgicas. Realizando atendimento particular e de convênios há mais de 40 anos.
- **Hospital Z:** considerado o maior hospital público da rede estadual, referência em procedimentos de alta complexidade, realizando transplantes, neurocirurgias, e prestando assistência em AVC (Acidente Vascular Cerebral) e outras patologias neurológicas, ortopedia, obstetrícia de alto risco, tratamentos clínicos especializados dentre outros. Integra a rede de Hospitais Sentinelas, Hospital Amigo da Criança, Rede Cegonha e, por último, foi incluído no Programa SOS Emergência, do Ministério da Saúde. É referência em 33 especialidades e 64 subespecialidades. Possui 541 leitos, entre eletivo, emergência, obstetrícia e unidades de terapia intensiva adulto e neonatal. Atualmente, realiza, por mês, uma média de 600 cirurgias eletivas. Mensalmente, são cerca de 210 mil exames laboratoriais e mais de 8 mil exames de imagens. Com relação às consultas, são aproximadamente 19 mil por mês.

O período do estudo foi de 01 de janeiro a 31 de maio de 2017, correspondendo ao período de maior transmissão da doença no Estado. O período de investigação dos casos nos hospitais foi de 31 de maio a 03 de julho de 2017.

### **4.3 População do estudo**

#### **4.3.1 Seleção dos casos**

Realizou-se uma busca de casos notificados de chikungunya através do Sistema de Informação e Agravos de Notificação (Sinan) que tivessem data de início dos sintomas entre 01 de janeiro a 31 de maio de 2017, com as variáveis “ocorreu hospitalização” preenchida com 1- (Sim) na ficha de notificação. Em seguida, foi feita uma seleção dos casos confirmados pelo critério laboratorial habilitado na ficha de notificação. De forma complementar, todos os resultados laboratoriais dos casos encontrados foram conferidos no Sistema de Gerenciamento Laboratorial (GAL) para atestar o correto preenchimento do critério de confirmação e utilização como amostra nesse estudo.

#### **4.3.2 Critérios de inclusão**

- Pacientes internados em um dos hospitais selecionados que apresentaram manifestações atípicas e/ou graves (neurológica, renal, cardiovascular, dermatológica, respiratória e/ou ocular) com;
- Notificação para chikungunya no Sinan com data de início de sintomas entre 1 de janeiro e 31 de maio de 2017 e com;
- Confirmação em exame laboratorial no GAL para chikungunya (sorologia e/ou RT-PCR).

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

- Casos internados notificados como suspeitos, mas que tiveram sorologia não reagente para chikungunya ou que não realizaram testes de sorologia e/ou RT-PCR.

### **4.4 Fonte e coleta dos dados**

Após identificados os pacientes que atendiam aos critérios, foi realizada uma revisão de prontuários in loco obedecendo o preenchimento de um instrumento de coleta de dados no momento da visita às unidades hospitalares (Anexo 1). A coleta

das informações foi realizada por uma equipe de profissionais enfermeiros da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, após treinamento prévio visando a interpretação e obtenção de informações seguras.

#### **4.4 Análise de dados**

Para facilitar a comparação dos dados os casos foram divididos em três faixas etárias (< 1 ano, 1 a 59 e > 59 anos de idade). Os dados foram digitados e a análise estatística realizada utilizando o software Epi-Info™ 7.2.1.0.

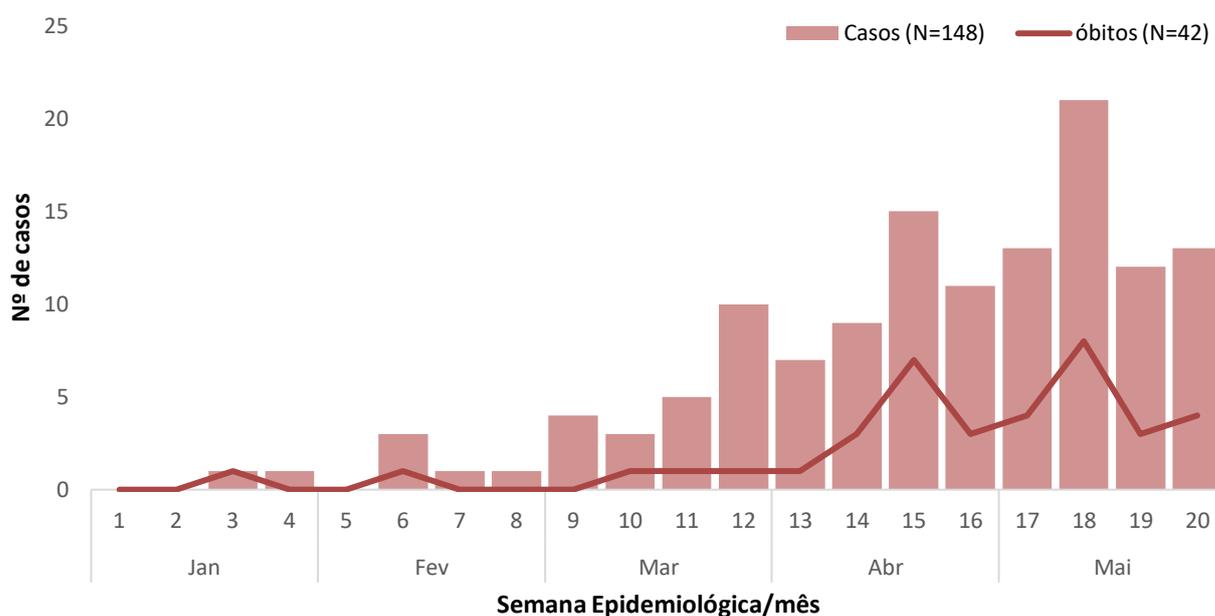
#### **4.5 Aspectos éticos**

Na realização desta pesquisa, foi obedecida a Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde. Foram preservados os preceitos bioéticos fundamentais de respeito ao indivíduo, da autonomia, da beneficência e da justiça, da confidencialidade e privacidade dos indivíduos, respeito aos valores culturais, sociais, morais, religiosos, hábitos e costumes. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará e aprovado por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 69013017.8.0000.5054.

## 5 RESULTADOS

Foram registrados 148 casos internados entre os meses de janeiro a maio, dentre estes, 28,3% (42/148) evoluíram para o óbito. A distribuição pela data do início dos sintomas revela que a maior parte dos casos e dos óbitos adoeceu entre os meses de abril a maio (Figura 6).

Figura 6 - Curva dos casos e óbitos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.



Fonte: Autor

Quanto aos dados sociodemográficos, 45,9% (68/148) tinham 60 anos ou mais, seguido da faixa etária de um a 59 anos com 37,2% (55/148). Merece destaque o acometimento em crianças com idade menor de um ano, representado por 16,9% (25/148). O intervalo entre as idades dos participantes do estudo foi de cinco dias a 106 anos. O sexo mais prevalente foi o masculino com 52,7% (78/148), raça/cor com maior proporção foi parda com 73,4% (58/79), seguida da raça/cor branca com 19,0% (15/79) (Tabela 1).

Relataram ter o ensino fundamental 65,0% (26/40), seguido dos que possuem o ensino médio completo 22,5% (9/40). O município de residência mais referido foi Fortaleza representado por 68,9% (102/148). A ocupação mais prevalente foi de aposentado com 50,0% (34/66), seguida de estudante com 23,5% (16/66) (Tabela 1).

Tabela 1. Aspectos sociodemográficos dos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

<b>Dados sociodemográficos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade (148) (mínimo – mediana - máxima)</b>		
< 1 ano (1 mês – 2 meses – 10 meses)	25	16,9
1 a 59 anos (1 ano – 14 anos – 58 anos)	55	37,2
60 ou mais (60 anos – 76 anos – 106 anos)	68	45,9
<b>Sexo (148)</b>		
Masculino	78	52,7
Feminino	70	47,3
<b>Raça/cor (79)</b>		
Parda	58	73,4
Branca	15	19,0
Indígena	4	5,1
Outros	2	2,5
<b>Escolaridade (71)*</b>		
Analfabeto	3	7,5
Ensino fundamental	26	65,0
Ensino médio	9	22,5
Ensino superior	2	5,0
<b>Município de residência (148)</b>		
Fortaleza	102	68,9
Outros	46	31,1
<b>Ocupação (96)‡</b>		
Aposentado	34	50,0
Estudante	16	23,5
Do lar	11	16,2
Comércio	5	7,3

**Legenda:** \* 31 são menores de 6 anos. ‡ 30 são menores de 6 anos.

**Fonte:** Autor

A maioria dos casos do estudo foi internado em hospitais públicos com 58,8% (87/148), onde a hipótese diagnóstica de chikungunya não foi mencionada em

91,9% (136/148) dos prontuários dos pacientes. Foi referido atendimento prévio em 49,2% (58/118) dos casos. Necessitaram de cuidados intensivos 43,6% (58/148) dos pacientes internados. O tempo médio na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 17 dias, com intervalo entre 0 e 94 dias. Tiveram alta por cura 68,2% (90/148) dos casos do estudo e desfecho fatal em 31,8% (42/132) do total da amostra (Tabela 2).

Tabela 2. Aspectos ligados à internação dos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

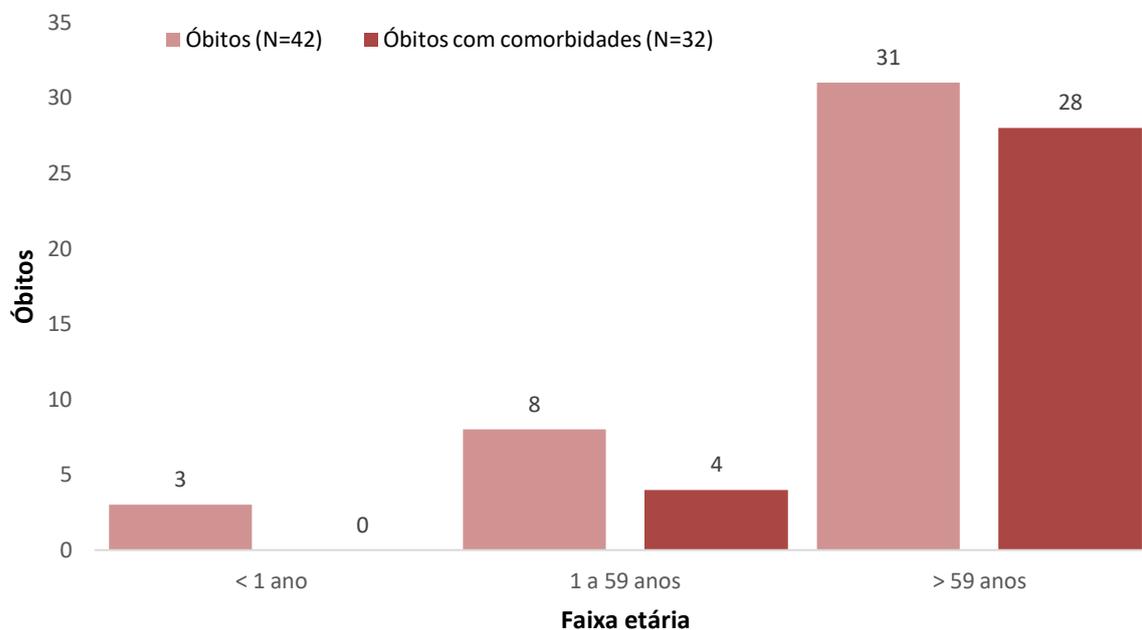
<b>Internação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de hospital (148)</b>		
Público	87	58,8
Privado	61	41,2
<b>Hipótese de chikungunya na internação (148)</b>		
Sim	12	8,1
Não	136	91,9
<b>Atendimento prévio (118)<sup>π</sup></b>		
Sim	58	49,2
Não	60	50,8
<b>Internação em UTI (140)<sup>¶</sup></b>		
Sim	61	43,6
Não	79	56,4
<b>Evolução (132)<sup>£</sup></b>		
Alta	90	68,2
Óbito	42	31,8

**Legenda:** <sup>¶</sup> 8 ignorados. <sup>£</sup> 12 permaneciam internados. <sup>π</sup> 30 sem informação.

**Fonte:** Autor

A distribuição dos óbitos ocorreu de forma mais expressiva em pacientes da faixa etária acima dos 59 anos, representado por 73,8% (31/42). Em seguida as faixas etárias de um a 59 anos e menores de um ano foram demonstradas por 19,4% (8/42) e 7,1% (3/42) dos óbitos, respectivamente. É importante destacar que 76,2% (32/42) dos desfechos fatais referiram possuir pelo menos uma comorbidade. Destes pacientes, 90,3% (28/32) tinham idade acima dos 60 anos (Figura 7).

Figura 7 - Distribuição dos óbitos por chikungunya em paciente internados entre os meses de janeiro a maio em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.



Fonte: Autor

Quanto às unidades hospitalares de internação, 37,1% (55/148) dos pacientes estiveram no hospital X, em seguida o hospital K com 29,0% (43/148), hospital Z 13,5% (20/148), hospital W 12,8% (19/148), hospital Y 4,0% (6/148) e hospital L com 3,3% (5/148). A maior taxa de letalidade foi representada pelo hospital Y (66,7%), seguida do Hospital L com 40,0%. (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de casos e óbitos, por unidade de internação, entre os meses de janeiro a maio em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Unidade de internação	Casos		Óbitos		Letalidade
	N	%	N	%	%
Hospital Z	20	13,5	7	16,7	35,0
Hospital W	19	12,8	4	9,5	21,1
Hospital L	5	3,4	2	4,8	40,0
Hospital K	43	29,1	8	19,0	18,6
Hospital Y	6	4,1	4	9,5	66,7
Hospital X	55	37,2	17	40,5	30,9
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>28,4</b>

Fonte: Autor

Os sinais e sintomas mais referidos foram febre 93,9% (139/148), artralgia 62,9% (93/148) e mialgia 29,7 (44/148); sendo todos esses sintomas mais prevalentes em pacientes na faixa etária de 1 a 59 anos. Outros sintomas como cefaleia 27,7% (41/148) e exantema 25,0% (37/148), foram mais presentes na faixa etária acima de 59 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Sinais e sintomas presentes nos casos de chikungunya internados, por faixa etária, entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

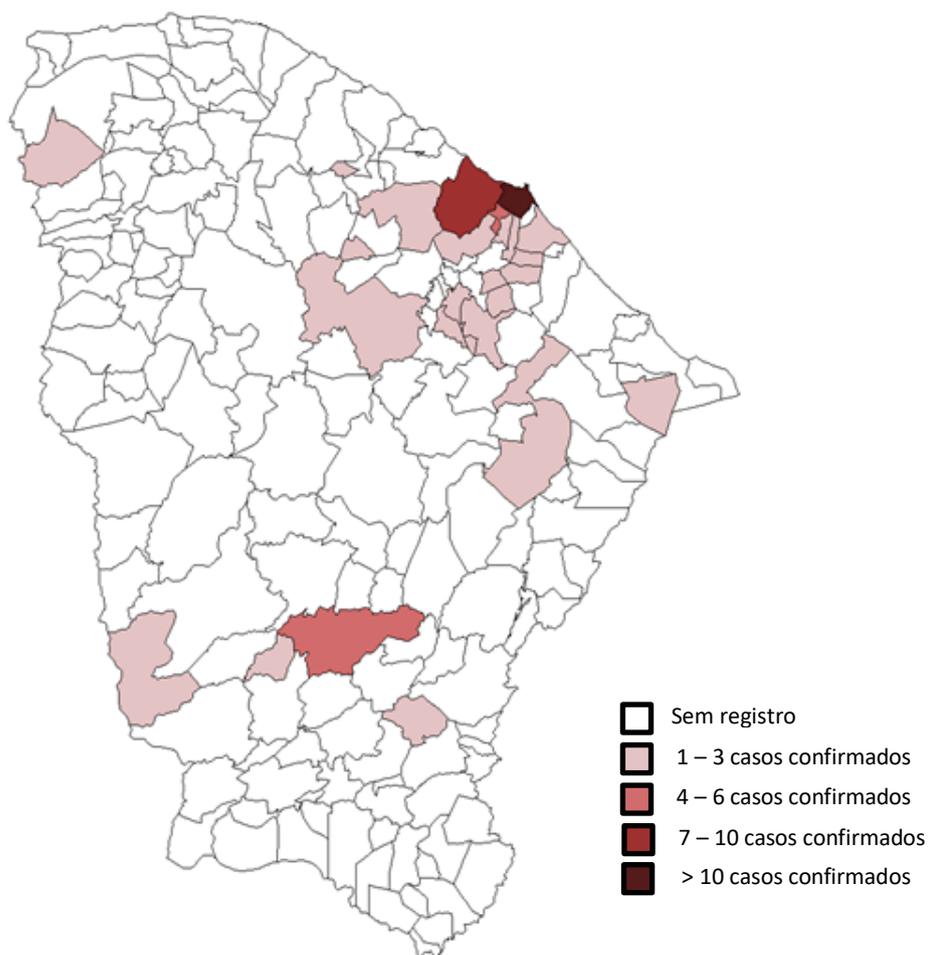
Sinais e sintomas <sup>‡</sup>	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Febre	22	15,8	64	46,0	53	38,1	139	100,0
Artralgia	8	8,60	53	56,9	32	34,4	93	100,0
Mialgia	5	11,3	25	56,8	14	31,8	44	100,0
Cefaleia	1	2,4	19	46,3	21	51,2	41	100,0
Exantema	11	29,7	11	29,7	15	40,5	37	100,0
Vômitos	3	8,8	16	47,0	15	44,1	34	100,0
Edema de membros inferiores	8	26,6	12	40,0	10	33,3	30	100,0
Diarreia	6	22,2	7	25,9	14	51,8	27	100,0
Edema	3	12,0	13	52,0	9	36,0	25	100,0
<i>Rash</i>	8	22,8	13	37,1	14	40,0	35	100,0
Náusea	1	4,5	12	54,5	9	40,9	22	100,0
Dor abdominal	2	12,5	5	31,2	9	56,2	16	100,0
Edema de membros superiores	5	31,2	6	37,5	5	31,2	16	100,0
Petéquias	0	0,0	8	57,1	6	42,8	14	100,0
Astenia	0	0,0	4	36,3	7	63,6	11	100,0
Calafrios	0	0,0	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Prurido	0	0,0	0	0,0	6	100	6	100,0
Fadiga	1	33,3	2	66,6	0	0,0	3	100,0
Lombalgia	0	0,0	4	80,0	1	20,0	5	100,0
Dor retro orbitária	0	0,0	1	33,3	2	66,6	3	100,0
Conjuntivite	1	50,0	1	50,0	0	0,0	2	100,0

Fonte: Autor

A figura 7, mostra a distribuição dos casos e óbitos utilizados na amostra desse estudo, por município de residência, revelando que 14,6% (27/184) dos

municípios do estado foram representados nesse estudo. A capital Fortaleza, e o município de Caucaia, foram os municípios de residência mais referidos pelos participantes, contribuindo com 66,9% (99/148) e 6,7% (10/148), respectivamente dos casos e óbitos. Em seguida, os municípios de Acopiara e Maracanaú registraram 1,3% (2/148) cada.

Figura 6 - Distribuição dos casos confirmados, segundo município de residência, Ceará.



Fonte: Autor

A tabela 5 mostra a proporção da presença de comorbidade por faixa etária. Merece destaque a faixa etária superior a 59 anos, representados por 71,8% (61/85), seguido da faixa etária de 1 a 59 anos que registrou 25,9% (22/85). Em menor expressão, temos a faixa etária de menores de um ano com 2,3% (2/85). Quanto ao tipo de doença prévia associada, a patologia mais relatada foi hipertensão arterial sistêmica em 61,2% (52/85) dos casos, seguida de diabetes mellitus com 41,2% (35/85). Menos frequente aparece o tabagismo com 7,1% (6/85), insuficiência

cardíaca 7,1% (6/85), doença renal crônica 5,9% (5/85), etilismo 4,7% (4/85), lúpus 1,2% (1/85) e asma 1,2% (1/85).

Tabela 5. Comorbidades presentes nos casos de chikungunya internados, por faixa etária, entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Presença de comorbidades*	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sim	2	2,3	22	25,9	61	71,8	85	100,0
Hipertensão Arterial	0	0,0	4	11,5	48	82,6	52	100,0
Diabetes Mellitus	0	5,7	1	5,7	34	88,5	35	100,0
Tabagismo	0	0,0	1	16,6	5	83,3	6	100,0
Insuficiência cardíaca	0	0,0	0	0,0	6	100	6	100,0
Doença renal crônica	0	0,0	0	0,0	5	100	5	100,0
Etilismo	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	100,0
Lúpus	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100,0
Asma	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100,0

Fonte: Autor

Entre as manifestações atípicas, as mais relatadas foram as neurológicas com 66,9% (99/148), seguida das respiratórias 52,0% (77/148), dermatológicas 37,8% (56/148), renais 16,9% (25/148) e cardiovasculares 11,5% (17/148) (Tabela 6).

Tabela 6. Manifestações atípicas presentes nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Manifestações atípicas	N	%
Neurológicas	99	66,9
Respiratórias	77	52,0
Dermatológicas	56	37,8
Renais	25	16,9
Cardiovasculares	17	11,5

Fonte: Autor

As manifestações neurológicas foram mais presentes em pessoas na faixa etária acima de 59 anos, representado por 49,4% (49/99), seguido da faixa etária de um a 59 anos com 38,3% (38/99) e por último, em menores de um ano, com 12,1% (12/99). Quanto aos tipos de manifestações neurológicas, a sonolência e o rebaixamento do nível de consciência foram os mais citados com 35,4% (35/99) e 31,3% (31/99), respectivamente. Relatos de convulsão 20,2% (20/99), confusão mental 20,2% (20/99) e paresia 12,1% (12/99) também foram frequentes (Tabela 7).

Tabela 7. Manifestações neurológicas nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Manifestações neurológicas*	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pelo menos uma	12	12,1	38	38,3	49	49,4	99	100,00
Irritabilidade	6	66,6	1	11,1	2	22,2	9	100,00
Sonolência	2	5,7	14	40,0	19	54,2	35	100,00
Rebaixamento do nível de consciência	4	12,9	11	35,4	16	51,6	31	100,00
Convulsão	1	5,0	11	55,0	8	40,0	20	100,00
Confusão mental	1	5,0	6	30,0	13	65,0	20	100,00
Paresia	1	8,3	5	41,6	6	50,0	12	100,00
Fraqueza descendente	0	0,0	4	66,6	2	33,3	6	100,00
Paralisia	1	16,6	3	50,0	2	33,3	6	100,00
Parestesia	1	20,0	2	40,0	2	40,0	5	100,00
Coma	0	0,0	0	0,0	4	100	4	100,00
Fraqueza ascendente	0	0,0	1	33,3	2	66,6	3	100,00
Neuropatia	0	0,0	0	0,0	1	100	1	100,00

Fonte: Autor

Em todas as faixas etárias foram observadas manifestações dermatológicas em proporções semelhantes. Merecendo destaque as manifestações bolhosas que foram observadas em 46,4% (13/28) em menores de um ano (Tabela 8).

Tabela 8. Manifestações dermatológicas nos casos de chikungunya internados entre

os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

<b>Manifestações dermatológicas<sup>‡</sup></b>	<b>&lt;1 ano</b>		<b>1 a 59 anos</b>		<b>&gt; 59 anos</b>		<b>Total</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Pelo menos uma	15	32,6	15	32,6	16	34,7	46	100,00
Manifestações bolhosas	13	46,4	7	25,0	8	28,5	28	100,00
Descamação	3	42,8	3	42,8	1	14,2	7	100,00
Hiperpigmentação	4	57,1	2	28,5	1	14,2	7	100,00
Aftas	3	50,0	0	0,0	3	50,0	6	100,00
Púrpura	0	0,0	3	75,0	1	25,0	4	100,00
Vesículas	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4	100,00

Fonte: Autor

As manifestações cardiovasculares também foram mais expressivas em pessoas com idade acima de 59 anos. Ao estratificar os tipos de manifestações cardiovasculares, destacam-se a arritmia com 52,9% (9/17), insuficiência cardíaca com 17,6% (3/17) e o infarto agudo do miocárdio 11,7% (2/17) (Tabela 9).

Tabela 9. Manifestações cardiovasculares nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

<b>Manifestações cardiovasculares<sup>‡</sup></b>	<b>&lt;1 ano</b>		<b>1 a 59 anos</b>		<b>&gt; 59 anos</b>		<b>Total</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Arritmia	0	0,0	2	22,2	7	77,7	9	100,00
Insuficiência cardíaca	0	0,0	0	0,0	3	100	3	100,00
Infarto agudo do miocárdio	0	0,0	0	0,0	2	100	2	100,00
AVC hemorrágico	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100,00
AVC isquêmico	0	0,0	0	0,0	1	100	1	100,00
Disfunção ventricular	0	0,0	0	0,0	1	100	1	100,00

Fonte: Autor

As manifestações respiratórias foram mais frequentes na faixa etária de pessoas idosas. Entre os tipos de manifestações respiratórias mais citadas vemos a insuficiência respiratória com 40,2% (31/77), pneumonia 28,5% (22/77), dispneia com 24,6% (19/77) e o desconforto respiratório com 6,5% (5/77) (Tabela 10).

Tabela 10. Manifestações respiratórias nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Manifestações respiratórias*	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Insuficiência respiratória	3	9,6	6	19,3	22	70,9	31	100,00
Pneumonia	3	13,6	7	31,8	12	54,5	22	100,00
Dispneia	2	10,5	12	63,1	5	26,3	19	100,00
Desconforto respiratório	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	100,00

Fonte: Autor

Acerca das manifestações renais, a faixa etária de idosos foi a mais prevalente. Os tipos de manifestações renais estão representados pelos casos de insuficiência renal aguda com 92,0% (23/25), seguido de nefrite e anúria, representados por 4,0% (1/25), cada (Tabela 11).

Tabela 11. Manifestações renais nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Manifestações renais*	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Insuficiência renal aguda	0	0,0	5	21,7	18	78,2	23	100,00
Nefrite	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100,00
Anúria	1	100	0	0,0	0	0,0	1	100,00

Fonte: Autor

Quanto aos medicamentos utilizados antes da internação a maioria dos participantes do estudo, fez uso de anti-inflamatórios 33,1% (49/148), seguido dos analgésicos e antitérmicos 22,4% (11/148). Os antibióticos foram usados por 6,1% (9/148) dos pacientes. Os hipoglicemiantes por 4,1% (6/148), anticoagulantes 3,4% (5/148) e anticonvulsivantes 2,7% (4/148). Por último, os corticóides foram as drogas menos utilizadas 2,0% (3/148) pelos participantes do estudo antes da internação (Tabela 12).

Tabela 12. Medicamentos utilizados antes da internação pelos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

Medicamentos antes da internação	<1 ano		1 a 59 anos		> 59 anos		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Antibióticos	4	44,4	4	44,4	1	11,1	9	8,5
Anti-inflamatórios	0	0,0	3	6,1	46	93,9	49	46,2
Corticoides	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3	2,8
Anticoagulantes	0	0,0	0	0,0	7	100,0	7	6,6
Anticonvulsivante	0	0,0	5	83,3	1	16,7	6	5,7
Analgésico	3	23,1	7	53,8	3	23,1	13	12,3
Hipoglicemiantes	0	0,0	0	0,0	19	100,0	19	17,9

Fonte: Autor

Durante a internação, os analgésicos foram utilizados por 88,5% (131/148) dos participantes do estudo, seguido dos antibióticos 66,2% (98/148), anti-hipertensivos 35,8% (53/148), corticoides 32,4% (48/148) e anticoagulantes 30,4% (45/148). Os medicamentos citados em menor proporção foram os antivirais 20,3% (30/148) e os anti-inflamatórios 8,1% (12/148). Quanto ao tempo médio do uso dessas drogas durante a internação, merecem destaque a utilização dos anti-hipertensivos chegando a 19,6 dias de uso, seguido dos anticoagulantes com 18,7 dias. O tempo médio de utilização dos analgésicos, antibióticos e corticoides, foi de aproximadamente 13 a 14 dias (Tabela 13).

Tabela 13. Principais medicamentos prescritos durante a internação nos casos de chikungunya internados entre os meses de janeiro a maio, em seis hospitais no município de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017.

<b>Medicamentos<sup>¥</sup></b>	<b>N (%)</b>	<b>Tempo médio</b>	<b>Mediana</b>
Analgésicos	131 (88,5)	14,1	7,0
Antibióticos	98 (66,2)	14,8	7,5
Anti-hipertensivos	53 (35,8)	19,6	11,0
Corticóides	48 (32,4)	13,3	5,0
Anticoagulantes	45 (30,4)	18,7	11,5
Antivirais	30 (20,3)	13,3	8,0
Anti-inflamatórios	12 (8,1)	8,7	3,5

Legenda: <sup>¥</sup> outros 117 medicamentos foram prescritos durante a internação.

Fonte: Autor

## 6. DISCUSSÃO

A epidemia de 2017 evidenciou um elevado número de casos com manifestações consideradas atípicas em pacientes que foram internados e com alta taxa de mortalidade. Foram coletadas informações clínicas de 148 pacientes provenientes de hospitais públicos e privados. Nosso estudo também lança luz sobre a possível relação entre doenças pré-existentes e o aparecimento de manifestações atípicas. Será necessário ampliar esse estudo para coortes prospectivas para entender se essas manifestações são realmente atípicas ou pouco registradas.

Foi identificado no estudo uma concentração de casos internados por chikungunya entre os meses de março a maio e de óbitos em abril e maio, estes, são meses que apresentam volume pluviométrico maior em nosso estado em relação ao restante do ano e considerado período sazonal para ocorrência de doenças transmitidas por mosquitos. Chouin-Carneiro (2016), reforça a hipótese que seguido de um evento de chuva, haverá aumento da população de mosquitos após um atraso de duas a três semanas, sendo a chuva um preditor de potenciais focos do mosquito.

Os participantes do estudo com idade acima de sessenta anos foram representados por 45,9% (68/148), quase metade de todos os casos acompanhados. Nossos achados corroboram com os de Renault et al. (2007) e Paixão et al. (2018). A explicação se dá pelo aumento da incidência de casos atípicos e graves em pacientes idosos que teoricamente possuem mais chances de terem um agravamento do caso por possuírem doenças pré-existentes, tornando a idade avançada um fator de risco. (ECONOMOPOULOU et al., 2009).

A maior parte das internações ocorreram em hospitais públicos, representado por 58,8% do total da população desse estudo. É provável que se explique devido a maioria (66,6%) dos hospitais onde a pesquisa foi realizada prestarem serviço para o Sistema Único de Saúde (SUS). O município de residência mais prevalente foi Fortaleza (68,9%), devido a localização dos hospitais participantes da pesquisa, bem como, a densidade demográfica da capital do Estado.

Os desfechos fatais ocorreram em 31,8% da amostra selecionada pelo estudo, representando uma elevada taxa de letalidade entre os participantes da pesquisa. Segundo Renault et al. (2007), na epidemia de 2005-2006 na Ilha Reunião, com uma população de aproximadamente 800.000 habitantes, foram estimados

244.000 casos de chikungunya e 203 mortes, uma proporção de 1 óbito para cada 1.000 casos notificados e uma mortalidade global de 25 por 100.000 habitantes.

Além dos óbitos suspeitos e confirmados por infecção por chikungunya, em situação epidêmica, há uma alta possibilidade de maior número de desfechos fatais do que os confirmados oficialmente. Um estudo sobre excesso de morte durante o surto de chikungunya em Reunião constatou um excesso de 260 óbitos nos primeiros quatro meses do ano, essa taxa foi calculada após resgate de declarações de óbito nos cartórios que participaram da pesquisa na Ilha. Os autores explicam que somente um fenômeno massivo pode ter um efeito sobre ele, e nenhum outro evento de saúde afetou a ilha naquele período, exceto epidemia de CHIKV, sugerindo como causa dos óbitos excedentes (JOSSERAN, 2006).

Outros estudos comparando a média de óbitos entre anos epidêmicos e não epidêmicos passaram a ser publicados demonstrando uma proporção de mortes em excesso muito superior ao que estava notificado nos sistemas de vigilância dos óbitos(MAVALANKAR et al., 2008; BEESON et al., 2008; MANIMUNDA et al., 2011; FREITAS et al., 2017; FREITAS et al., 2018).

Brito (2017) explica que a possibilidade de um número potencialmente maior de casos de óbitos relacionados à chikungunya não notificados pelos sistemas oficiais, pode estar vinculada não apenas às falhas do sistema de vigilância para notificações de casos ou investigação de óbitos, mas também a situações de casos não registrados de infecção por chikungunya na certidão de óbito preenchida pelos profissionais de saúde. Complementando a compreensão da tendência de óbitos em idosos ser negligenciada, autores do Ceará chamam atenção para a dificuldade de os familiares não permitirem a realização de necropsias para confirmação da causa *mortis*(CAVALCANTI et al., 2019).

Em nosso estudo, a faixa etária que apresentou o maior número de óbitos foi de acima de 59 anos com 73,8% do total da amostra. Esse achado corrobora com Simião et al. (2019) quando a autora descreve casos e óbitos ocorridos nas duas ondas epidêmicas no estado do Ceará.

Pacientes com doenças prévias que evoluíram para o óbito correspondeu a 73,8% em nosso estudo. É provável que esse achado esteja relacionado à descompensação de doenças pré-existentes, que incluem: doenças cardiovasculares, renais, pulmonares ou autoimunes (BRITO et al., 2017; FREITAS et al., 2018).

Entre os casos do nosso estudo (N=148), os sintomas iniciais mais referidos foram febre (93,9%), artralgia (64,8), mialgia (29,7%), cefaleia (27,7%), exantema (25,0%) e vômitos (22,9%). Esses achados se assemelham aos de Bonifay et al. (2018) quando os autores descreveram o surto por chikungunya ocorrido na Guiana Francesa entre fevereiro de 2014 e outubro de 2015.

A capital, Fortaleza, foi o município mais referido (66,9%) como local de residência pelos participantes do estudo. Apresentando resultados semelhantes, Fortaleza viveu duas epidemias de chikungunya, em 2016 e em 2017, totalizando 80 mil casos e registrando o maior número de mortes relacionadas à doença nas Américas (169 óbitos) (NETO et al., 2019).

Doenças pré-existentes foram relatadas por 57,4% dos participantes do estudo, sendo a maioria dos relatos (71,8%) de pacientes idosos. As comorbidades mais citadas foram, hipertensão arterial sistêmica 61,2% e diabetes mellitus com 41,2%. Economopolou et al. (2009) identificou que 90% dos casos utilizados em sua pesquisa tinham doenças pré-existentes e que comorbidades respiratórias ou cardiovasculares e a hipertensão foram associadas ao aumento do risco de desenvolver doenças graves.

É importante resgatar a informação que em Reunião, a proporção de casos atípicos em todos os pacientes com chikungunya foi de 0,3% com taxa global de mortalidade de 10,7%. A taxa de letalidade chegou a 29%, com incidência de casos atípicos e graves elevada em mais de cinco vezes quando associada ao fator idade elevada (> 65 anos) (ECONOMOPOLOU et al., 2009).

Uma pesquisa recente no Ceará revelou que o genótipo circulante durante a epidemia de 2017 era o CHIKV-ECSA (LIMA et al., 2020). A mesma cepa responsável por grandes epidemias em ilhas do Oceano Índico e no subcontinente indiano, de onde foram relatados muitos casos atípicos e graves (MORRISON, 2014; POWERS E LOGUE, 2007).

Em nosso estudo, foram identificadas 66,9% manifestações atípicas do tipo neurológicas, com faixa etária mais acometida nos idosos (49,4%), sendo referidos sintomas como, irritabilidade, sonolência, rebaixamento do nível de consciência, convulsão, dentre outros. Gérardin et al. (2016) identificou alterações comportamentais de 32 pacientes, que incluía distúrbios de atenção, irritabilidade, problemas de memória, convulsões febris, paralisias nervosas cranianas isoladas, derrame e perda auditiva. Embora tenhamos conhecimento acerca do neurotropismo

do CHIKV, notamos que na prática clínica é difícil associar definitivamente esses transtornos isolados à infecção pela doença, tendo em vista o espectro amplo de doenças neurológicas associadas à chikungunya.

Vale à pena lembrar da tripla circulação de arbovírus no nosso estado e os achados neurológicos relacionados às infecções pelo DENV, CHIKV e ZIKV demonstram o potencial de aumentar a mortalidade. A vigilância e o manejo clínico devem ser reforçados em pacientes com arboviroses anteriores ou concomitantes, seguidos de manifestações neurológicas como por exemplo, com nível reduzido de consciência e desorientação, pois esses pacientes podem evoluir para formas graves da doença (LIMA et al, 2020).

Manifestações dermatológicas estiveram presentes em 31,1% em nosso estudo. Lesões com estruturas bolhosas foi a apresentação mais comum que se desenvolveu em 46,4% em crianças menores de um ano de idade. Corroborando com os achados de Farias et al. (2019), que identificou em uma criança de três meses de idade erupções cutâneas difusas envolvendo tronco e membros, com bolhas numerosas, mal definidas, achatadas, contendo um líquido claro, semelhante a uma queimadura por calor. Bandyopadhyay (2010) explica que as apresentações cutâneas podem ser variadas e estarem presentes em outras faixas etárias, mas lesões vesicobolhosas são comumente descritas em bebês, podendo ocorrer uma disseminação generalizada dessas lesões em casos raros.

O mecanismo exato da patogênese dessas lesões bolhosas ou síndrome da pele escaldada por *Staphylococcus aureus* não é bem definido, mas sabe-se que pode estar relacionado a um efeito citopático direto devido à disseminação cutânea do CHIKV com degeneração de células epidérmicas, ou pode estar relacionada à lesão endotelial capilar seguida de uma resposta citotóxica (RIYAZ et al., 2010). Foi identificado também que a dispersão, retenção ou destruição de melanina pelo vírus leva ao transtorno de pigmentação pós-chikungunya (VASHI E KUNDU, 2010).

Das manifestações cardiovasculares, as mais referidas foram arritmia (52,9%), insuficiência cardíaca (17,6%) e Infarto agudo do miocárdio (11,7%). Segundo Athayde (2020), as alterações hemodinâmicas características de infecções sistêmicas (como vasodilatação e taquicardia) podem ser suficientes para que a descompensação clínica ocorra em pacientes com insuficiência cardíaca, gerando hipotensão e vazamento de fluidos no espaço extra-vascular. Ou seja, quando esses

pacientes são infectados pelo CHIKV, a descompensação clínica pode ocorrer, mesmo na ausência de miocardite.

O CHIKV ao penetrar nos miócitos gera danos diretos às fibras musculares, enquanto cresce uma resposta de inflamação e de infiltração, levando a danos secundários, causando uma reação de hipersensibilidade e necrose, mas geralmente sem sinais típicos de infarto (KÜHL et al., 2005). Alvarez et al. (2017) alerta aos profissionais da assistência para que os diagnósticos sejam identificados de maneira oportuna para que as intervenções não sejam atrasadas nem insuficientes, caso contrário, o resultado é muitas vezes uma insuficiência cardíaca refratária iminente.

Foram relatados achados clínicos respiratórios, como insuficiência respiratória, pneumonia, dispnéia e desconforto respiratório em nosso estudo, sendo mais prevalentes nos idosos. Valle et al. (2019), em um estudo de relato de caso, identificou pacientes com sintomas semelhantes aos encontrados neste estudo e sendo aplicado o diagnóstico de síndrome da angústia respiratória do adulto grave. Essa doença se manifesta devido uma intensa resposta inflamatória pulmonar; sendo hoje a principal complicação respiratória associada à chikungunya. Pouco se sabe sobre a fisiopatologia de manifestações respiratórias associadas à chikungunya. Um relatório do sul da Índia indicou que os pacientes afetados pelo CHIKV foram mais frequentemente co-infectados por vírus respiratórios do que os indivíduos livres de chikungunya (SANKAR et al., 2008).

Manifestações clínicas nos rins também foram encontradas neste estudo, como, insuficiência renal aguda, nefrite e anúria tendem a ser comuns em estudos que associam manifestações atípicas renais à chikungunya. (SILVA JUNIOR et al., 2018). Isso provavelmente se explica pelo fato de a função imunológica estar severamente comprometida na doença renal (TECKLENBORG et al., 2018). Outro achado em nosso estudo é que o grupo que mais relatou patologias renais, foi o dos idosos. Esses dois fatores juntos (idade avançada e doença renal) fazem uma combinação adequada para o estabelecimento de infecção severa por CHIKV (SILVA JUNIOR, 2018).

Nosso estudo também revelou que os anti-inflamatórios foram os medicamentos mais utilizados antes da internação e os analgésicos os mais prescritos durante a internação. Economopolou et al. (2009), alerta para o risco dos sintomas da chikungunya se agravarem após utilização de corticóide, podendo a doença evoluir de forma grave. Durante internação, o tratamento de pacientes com chikungunya baseia-

se no controle adequado da dor, que deve ser feito com analgésicos e opióides, ou através do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que não têm efeito de agregação antiplaquetária(ATHAYDE et al, 2020).

Como principais limitações citamos o uso de dados secundários,a impossibilidade de analisar os dados de exames laboratoriais em virtude do pouco registro e qualidade das informações captadas durante a investigação;além do fato de termos apenas um recorte temporal no meio da epidemia de 2017. Falar sobre a limitação do desenho do estudo.

## 7. CONCLUSÃO

Durante epidemia de chikungunya no Ceará em 2017, foram identificadas formas atípicas e graves da doença em hospitais públicos e privados da Capital, Fortaleza. A associação de formas atípicas à infecção pelo CHIKV necessita ser mais explorada, a fim de orientar de maneira adequada os profissionais que estão na assistência, visando reduzir a morbimortalidade dos pacientes diagnosticados, tendo em vista a circulação sustentada do CHIKV em nosso estado.

Predominou o registro de internações em pessoas com mais de 60 anos, do sexo masculino, pardos, com ensino fundamental completo e residentes do município de Fortaleza. A maior parte foi internada em hospital público, com a hipótese diagnóstica de chikungunya não foi mencionada no momento da internação e por um tempo médio de UTI de 17 dias. Os óbitos se concentraram mais na faixa etária superior a 60 anos e naqueles que referiram alguma comorbidade.

Identificamos que a carga total da doença deve ser reavaliada considerando esses desfechos e diretrizes e diagnósticos precisam ser melhorados para evitar casos graves e óbitos em pacientes infectados pelo CHIKV.

## 8. REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, M. F. et al. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: a systematic review, v. 6, p. 390, 2017.
- ATHAYDE, Carolina *et al.* Descompensação de Insuficiência Cardíaca por Arbovirose. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 4Supl.1, p. 19-22, 2019.
- BANDYOPADHYAY D, GHOSH S.K. Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. **Indian J Dermatol**, v. 55, n. 1, p.64–67, 2010.
- BEESOON S, et al. Chikungunya fever, Mauritius, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 2, p. 337-8, 2008.
- BLETTERY M.; et al. Brief Report: Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. **Arthritis Rheumatol**, v. 68, n. 11, p. 2817-2824, 2016.
- BONIFAY T, PRÍNCIPE C, NEYRA C, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. **PLoS One**, v. 13, n. 12, 2018.
- BOUQUILLARD, E. *et al.* Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: a study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study), **Joint Bone Spine**, v. 85, n. 2, p. 207-210, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.01.014>. Acesso em: 09 nov. 2020.
- BOUQUILLARD, E.; COMBE, B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. **Joint Bone Spine**, v. 76, n. 654-657, 2009.
- BRASIL a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 40, 2016**. Brasília, 2017.
- BRASIL b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Secretaria de Atenção Básica Chikungunya: manejo clínico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52, 2017**. Brasília, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes Nacionais para a prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. Brasília, 2009.
- 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, 2014.
- BRASIL. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. **Boletim Epidemiológico Arboviroses: 1ª a 34ª Semanas epidemiológicas**. Ceará, 2017.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. 2016. **Informe**

**Epidemiológico da Dengue** – Análise de situação e tendências. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---DengueSE49-publicacao.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2020.

BRITO, C. A. A. Alert: severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 585-589, set./out., 2017.

BRITO, C. A. A. **Alerta: Casos graves e óbitos associados à Chikungunya no Brasil**. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 50, n. 5, p. 585-589, setembro de 2017. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822017000500585&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500585&lng=en&nrm=iso). acesso em 13 de dezembro de 2020.

BURT, F. J. *et al.* Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 107-117, abr. 2017.

CARVALHO K. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with mosquito-borne diseases: Chikungunya virus X yellow fever immunization. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 27, n. 53, 2020.

Cavalcanti L. P. G, *et al.* Experience of the Arbovirus Death Investigation Committee in Ceará, Brazil, in 2017: advances and challenges. **Epidemiol Serv Saude**, v. 2, n. 28(3):e2018397, Dec 2019. English, Portuguese. doi: 10.5123/S1679-49742019000300011. PMID: 31800868.

CAVALCANTI, L. P. G. *et al.* Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 112, n. 8, p. 583-585, ago. 2017.

CDC. **Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas**. Organización Panamericana de la Salud. Washington: OPS, 2011. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/Preparacion-respuesta-introduccion-virus-chikungunya-Américas-2011.pdf?ua=1>. Acesso em: 09 nov. 2020.

CHANG A. Y.; *et al.* Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. **Arthritis Rheumatol**, v. 70, n. 4, p. 578-584, 2018.

CHOUIN-CARNEIRO T, *et al.* Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, 2016.

DAS T. *et al.* Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. **Prog Neurobiol**, v. 91, n. 2, p.121-9, 2010.

ECONOMOPOULOU, A. *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology & Infection**, v. 137, n. 4, p. 534–41, 2009.

FARIAS, L. A. B. G; *et al.* Extensive vesiculobullous exanthema following chikungunya fever in a 13-year-old patient. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 52, 2019.

Feigin R. D.; Cherry J. D. Livro de Doenças Infecciosas Pediátricas. 4ª ed. Filadélfia: WB Saunders Company, p. 720-32, 1998.

FERREIRA, M. L. B. *et al.* Neurological disease in adults with Zika and chikungunya

virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Elsevier Public Health Emergency Collection**, v19, n. 10, p. 826–839, 2020.

FOURIE, E. D.; MORRISON, J. G. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. **South African medical journal**, v. 56, n. 4, p. 130-132, 1979.

Freitas A. R. R, et al. Excess mortality profile during the Asian genotype chikungunya epidemic in the Dominican Republic, 2014. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 1, n. 112(10), p. 443-449, Oct 2018. doi: 10.1093/trstmh/try072. PMID: 30085307.

FREITAS A. R. R, et al. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. **PLoS Curr**, 2017.

GÉRARDIN P., et al. Predictors of chikungunya rheumatism: A prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis Res. Ther**, 15, 2013.

GERARDIN, P. *et al.* Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on la Reunion Island, 2005-2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94-102, 2016.

GOUPIL, B. A.; MORES, C. N. A review of Chikungunya virus-induced arthralgia: clinical manifestations, therapeutics, and pathogenesis. **The open rheumatology journal**, v. 10, p. 129-140, 2016.

HALSTEAD, S. B. Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 4, p. 557-61, abr. 2015.

Hidalgo-Zambrano, D. M. *et al.* Electrocardiographic changes in patients with Chikungunya fever. **Rev Panam Infectol**, v. 18, n. 1, p.13-15, 2016.

HIGGS S; VANLANDINGHAM D. Chikungunya virus and its mosquito vectors. **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 15, n. 4, p. 231-40, 2015.

Hoarau J.J., Jaffar Bandjee M.C., Krejbich Trotot P., Das T., Li-Pat-Yuen G., Dassa B., Guichard E., Ribera A., Henni T., Tallet F., et al. Inflamação crônica persistente e infecção por alfavírus chikungunyahritogenic, apesar de uma resposta imune robusta. **Imunol**, 2010.

INGLIS F. M. et al. Neuropathogenesis of Chikungunya infection: astrogliosis and innate immune activation. **J Neurovirol**, v. 22, n. 2, p. 140-8, 2016.

JOSSERAN L., et al. Chikungunya surto, Reunion Island. **Emerg Infect Dis**. v. 12, n. 12, p. 1994-5, 2006.

KRAMER L. D; CIOTAA. T. Dissecting vectorial capacity for mosquito-borne viruses. **Curr Opin Virol**, v. 15, p.112-8, 2015.

Kühl U, et al. Alta prevalência de genomas virais e múltiplas infecções virais no miocárdio de adultos com disfunção ventricular esquerda "idiopática", v. 111, n. 7, p. 887-93.

KÜHL U, et al. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With "Idiopathic" Left Ventricular Dysfunction. **Circulation**, v.111, n. 7, p. 887–93, 2005.

LALITHA, P. *et al.* Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. **American journal of ophthalmology**, v. 144, n. 4, p. 552-556, 2007.

LEBRUN G. et al. Síndrome de Guillain-Barré após infecção por chikungunya. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 3, p.495-496, 2009. doi:10.3201/eid1503.071482

- LEMANT J, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005–2006. **Crit Care Med**, v.36, n. 9, p. 2536-41, 2008.
- LIMA, E. C. B, et al. Survival analysis in non-congenital neurological disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 62, 2020.
- LIMA, Shirlene Telmos Silva de *et al.* Fatal outcome of chikungunya virus infection in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, Reino Unido, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1038>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- MAHENDRADAS, P.; AVADHANI, K.; SHETTY, R. Chikungunya and the eye: a review. **Journal of ophthalmic inflammation and infection**, v. 3, n. 1, p. 35, 2013.
- MAHMUD, M. *et al.* Atrial fibrillation as a complication of dengue hemorrhagic fever: non-self-limiting manifestation. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p.316-318, 2019.
- MANIMUNDA S. P, et al. Chikungunya epidemic-related mortality. **Epidemiol Infect**, v. 139, n. 9, p. 1410-2, 2011.
- MARIMOUTOU, C. *et al.* Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clinical Microbiology and Infection**,v.21, n. 7, p. 688-693, 2015.
- MARQUES, C. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre Chikungunya – Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 421-437, 2017.
- MARQUES, C. *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 438-451, 2017.
- MAVALANKAR D, et al. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 3, p. 412-520.
- MCCARTHY M. K.; Morrison T. E. Persistent RNA virus infections: do PAMPS drive chronic disease? **Curr Opin Virol**, v. 23, p. 8-15, 2017.
- MEHTA, R. *et al.* The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. **Reviews in medical virology**, v. 28, n. 3, p. 1978, 2018.
- MORRISON T.E. Reemergence of chikungunya virus. **J Virol**, v. 88,2014.
- NUNES, M. R. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 102, 2015.
- OBEYESEKERE, I.; HERMON, Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). **British heart journal**, v. 34, n. 8, p. 821-827, 1972.
- OEHLER, E. *et al.* Increase in cases of Guillain-Barre syndrome during a chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. **Eurosurveillance**, v. 20, n. 48, p.379, 2015.
- OLIVEIRA R. M. A. B et al. Morte materna e infantil após provável transmissão vertical do vírus chikungunya no Brasil - relato de caso. **BMC Infect Dis**. v. 16, 18 n. 1, p. 333, 2018.

PAHO. Pan American Health Organization. Number of reported cases of Chikungunya fever in the Americas, by country or territory, 2013-2014 (to week noted): cumulative cases. **Epidemiological Week** [Internet], v. 52, n. 1, dec. 2014. Disponível em:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en). Acesso em: 09 nov. 2020.

PAHO. Pan American Health Organization. **Number of reported cases of CHIK fever in the Americas by country or territory 2013-2014, and 2015**. Disponível em:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en). Acesso em: 10 nov. 2020.

PAHO. Pan American Health Organization. World Health Organization.

Epidemiological alert: chikungunya fever [Internet]. 2013. Disponível em:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=23806&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=23806&lang=en)

PIMENTEL, R.; SKEWES-RAMM, R.; MOYA, J. Chikungunya in the Dominican Republic: lessons learned in the first six months (in Spanish). **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 36, p. 336-341, 2014.

PIMENTEL, R; SKEWES-RAMM, M. J. Chikungunya em la República Dominicana: lecciones aprendidas em los primeros seis meses. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 36, n. 5, p. 336-41, 2014.

POO Y. S; et al. Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 8 (12), 2014.

POWERS A. M; LOGUE C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J Gen Virol**, v. 88, p. 2363–2377, 2007.

POWERS, A. M. et al. Reemergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 2, p. 471-479, 2000.

RITZ N, HUFNAGEL M, GÉRARDIN P. Chikungunya in Children. **Pediatr Infect Dis J**. v. 34, n. 7, p. 789-91. Jul, 2015.

RIYAZ N, et al. Cutaneous manifestations of chikungunya during a recent epidemic in Calicut, north Kerala, south India. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 76, n. 6, p. 671–676, 2010.

ROBIN S, et al. Manifestações neurológicas de infecção por chikungunya pediátrica. **J Child Neurol**, v. 23, p. 1028-1035, 2008.

ROBINSON, Marion C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, Oxford, v. 49, n. 1, p.28-32, jan. 1955.

RODRÍGUEZ-MORALES A. J.; et al. Prevalence of post Chikungunya Infection Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Care Res**, (Hoboken), v. 68, p. 1849-58, 2016.

ROSS, R. W. The Newala epidemic: III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **Epidemiology & Infection**, v. 54, n. 2, p. 177-191, 1956.

- ROUQUAYROL, Maria Zélia; DA SILVA, Marcelo Gurgel Carlos. **Rouquayrol: epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Medbook, 2018. p. 719.
- Sankari T, Hoti S. L, Govindaraj V, *et al.* Chikungunya and respiratory viral infections. **Lancet Infect Dis**, v.8, p. 3–4, 2008.
- SANKARI T; HOTI S. L.; GOVINDARAJ V; *et al.* Chikungunya and respiratory viral infections. **Lancet Infect Dis**, v. 8, p. 3–4, 2008.
- SCHILTE C. *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, 2013.
- SENANAYAKE M. P *et al.* Vertical transmission in chikungunya infection. **Ceylon Med J**. v. 54, n. 2, p. 47-50, 2009.
- SILVA JUNIOR G. B. D;*et al.* Impacto da Doença Renal Crônica na Infecção por Chikungunya manifestações clínicas e desfechos: Destaques durante um surto no Nordeste brasileiro. **Sou J Trop Med Hyg**, v. 99, n. 5, p.1327-1330, 2018.
- SIMIÃO, A. R. *et al.* A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 52, out. 2019.
- SIMON, F. *et al.* Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. **Medicine**, Baltimore, v. 86, p. 123–37, 2007.
- SIMON, F. *et al.* Chikungunya virus infection. **Current infectious disease reports**, v. 13, n. 3, p. 218-228, 2011.
- SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Med Mal Infect**, v. 45, n. 7, p. 243-63, 2015.
- SIMON, F.; SAVINI, H.; PAROLA, P. Chikungunya: a paradigm of emergence and globalization of vector-borne diseases. **Medical Clinics of North America**, v. 92, n. 6, p. 1323–1343, 2008.
- SINGAL A.; PANDHI D. Isolated Nail Pigmentation Associated with Chikungunya: A Hitherto Unreported Manifestation. **Skin Appendage Disord**, v4, n. 4, p. 312-314, 2018.
- SINGH, N. *et al.* Vesiculobullous viral exanthem due to chikungunya in an infant. **Indian dermatology online journal**, v. 5, p. 119-120. 2015. Disponível em: doi:10.4103/2229-5178.146188. Acesso em: 10 nov. 2020.
- SINGH, S. S. *et al.* Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya vírus infection. **Epidemiology & Infection**, v. 136, n. 9, p. 1277-1280, 2008.
- Tecklenborg J. *et al.* O papel do sistema imunológico na doença renal. **Clin Exp Immunol** 192: 142-150, 2018.
- TEIXEIRA, M. G. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 5, p. 906-907, 2014.
- Thanapati S., Ganu M. A., Tripathy A. S. Differential inhibitory and activating NK cell receptor levels and NK/NKT-like cell functionality in chronic and recovered stages of chikungunya. **PLoS One**, v. 28, n. 12, 2017.
- TINI, M. L.; REZZA, G. Morbilliform skin rash with prominent involvement of the

- palms in Chikungunya fever. **IDCases**, v. 13, jul. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250918301070?via%3Dihub>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- TOURNEBIZE P, CHARLIN C, LAGRANGE M. Manifestações neurológicas na chikungunya: cerca de 23 casos coletados na Ilha da Reunião. **Rev Neurol**, v. 165, p. 48-51, 2009.
- TRANSVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORKING GROUP. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. **Neurology**, v. 59, n. 4, p. 499-505, 2002.
- TSETSARKIN, K. A. *et al.* A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLOS pathog**, v. 3, n. 12, p. 201, dez. 2007.
- TSETSARKIN, K. A. *et al.* Photochemical Inactivation of Chikungunya Virus in Human Apheresis Platelet Components by Amotosalen and UVA Light. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 6, n.88, p. 1163-1169, 2013.
- VALAMPARAMPIL, J. J. *et al.* Clinical profile of Chikungunya in infants. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 76, p. 151-5, 2009.
- VASHI N.A., KUNDU R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. **Br J Dermatol**, v. 169(Suppl. 3), p. 41–56, 2013.
- VILLAMIL-GOMEZ a, W. *et al.* Guillain-Barre syndrome after chikungunya infection: a case in Colombia. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 34, n. 2, p. 140-141, 2016.
- VILLAMIL-GOMEZ b, W. *et al.* Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 14, ed 5, p. 510-512, 2016.
- WADIA, R. A. Neurotropic virus (chikungunya) and a neuropathic aminoacid (homocysteine). **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 10, n. 4, p. 198-213, 2007.
- WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 6, p. 2921, 2014.
- WHO. World Health Organization. Outbreak and spread of chikungunya. **Weekly epidemiological record**, v. 82, p. 409-416, 2007.
- WHO. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. **Guidelines on clinical management of chikungunya fever**. 2008. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205178>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- WIKAN, N.; SMITH, D. R. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 7, p.119-126, 2016.
- YASEEN H.M., *et al.* Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. **BMC Musculoskeletal Disord**, 2014.

## APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS E/OU GRAVES DE CHIKUNGUNYA, 2017.

Nº do questionário: \_\_\_\_\_

Número Cartão SUS: \_\_\_\_\_

Nº do prontuário: \_\_\_\_\_

Número do SINAN: \_\_\_\_\_ Número do GAL: \_\_\_\_\_

#### DADOS IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Nome da mãe:** \_\_\_\_\_

**Data de nascimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_ (D) (M) (A)

**Sexo:** ( ) Masculino ( ) Feminino

**Gestante:** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não se aplica ( ) Ignorado

**Raça/cor:** ( ) Branca ( ) Preta ( ) Amarela ( ) Parda ( ) Indígena  
( ) Ignorado

**Escolaridade:**

( ) Analfabeto

( ) Fundamental incompleto (Até o 9º ano ou 8ª série incompleta)

( ) Fundamental completo (Até o 9º ano ou 8ª série completa)

( ) Médio incompleto (Até o 3º ano do Ensino Médio incompleto)

( ) Médio completo (Até o 3º ano do Ensino Médio completo)

( ) Superior incompleto (Estar cursando Faculdade ou ter parado)

( ) Superior completo (Ter terminado a Faculdade)

( ) Sem escolaridade formal (Sabe ler e escrever, mas não frequentou a escola)

( ) Não se aplica (Menores de 6 anos)

( ) Sem informação

**Endereço de residência:** \_\_\_\_\_

**Complemento/referência:** \_\_\_\_\_

**Bairro/Localidade:** \_\_\_\_\_

**Município:** \_\_\_\_\_

**Coordenadoria Regional de Saúde:** \_\_\_\_\_

**Zona:** ( ) Urbana ( ) Rural

**Telefone(s):** \_\_\_\_\_

**Ocupação:**

( ) Aposentado ( ) Estudante ( ) Não se aplica (< 6 anos)

( ) Do lar ( ) Servidor público ( ) Sem registro

( ) Autônomo ( ) Doméstica ( ) Ignorado

( ) Desempregado ( ) Comerciante

( )

Outra(s),

especificar \_\_\_\_\_

## DADOS DO ATENDIMENTO

**Procurou outro serviço anterior a este internamento?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

**Se sim, qual tipo de serviço?**

( ) Hospital ( ) Unidade Básica de Saúde ( ) UPA

( ) Urgência e emergência hospitalar ( ) Ignorado

**Paciente encaminhado de outro serviço?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

**Se sim, qual tipo de serviço?**

( ) Hospital ( ) Unidade Básica de Saúde ( ) UPA

( ) Urgência e emergência hospitalar ( ) Ignorado

**Se sim, qual(is) a(s) hipótese(s) diagnóstica(s) de encaminhamento:**

( ) Dengue ( ) Dengue com sinais de alarme ( ) Dengue grave ( ) Encefalite

( ) Chikungunya ( ) Febre viral transmitida por mosquitos, não especificada

( ) Infecção viral por arbovírus ( ) Meningite ( ) Ignorado

( ) Outra(s), especificar: \_\_\_\_\_

**Hospital de internação:**

( ) Hosp São José ( ) Hosp Geral de ( ) Hosp Infantil Albert

( ) Hosp de Messejana Fortaleza Sabin

( ) Uniclínico ( ) UNIMED

Data de admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Hipótese(s) diagnóstica(s) inicial:**

( ) Dengue ( ) Dengue com sinais de alarme ( ) Dengue grave ( ) Encefalite

( ) Chikungunya ( ) Febre viral transmitida por mosquitos, não especificada

( ) Infecção viral por arbovírus

( ) Meningite ( ) Outra(s),  
especificar: \_\_\_\_\_

**Hipótese(s) diagnóstica(s) final:**

( ) Dengue ( ) Dengue com sinais de alarme ( ) Dengue grave ( ) Encefalite

( ) Chikungunya ( ) Febre viral transmitida por mosquitos, não especificada

( ) Infecção viral por arbovírus

( ) Meningite ( ) Outra(s),  
especificar: \_\_\_\_\_

**Internação em UTI:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de entrada na UTI:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data de saída da UTI:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Evolução do caso:**

( ) Internado ( ) Transferência ( ) Alta ( ) Óbito

**Se óbito, qual a classificação:**

( ) Óbito em investigação ( ) Óbito confirmado de chikungunya ( ) Óbito por outras causas

**Data do óbito:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data da alta:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data da transferência:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**DADOS CLÍNICOS**

**(ASSINALAR COM X)**

**Comorbidades:** ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

( ) Alcoolismo ( ) Doença hepática ( ) Hipertensão arterial

( ) Anemia falciforme ( ) Doença sistêmica

( ) Asma reumatológica ( ) Insuficiência cardíaca

( ) Diabetes mellitus ( ) Doença renal crônica ( ) Lúpus eritematoso

sistêmico ( ) Talassemia

( ) Tabagismo

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Sinais e sintomas** Manifestações típicas: ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações típicas:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) Febre ( ) Calafrios ( ) Lombalgia

Data de início da ( ) Cefaleia ( ) Mialgia

febre: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Choro persistente ( ) Náuseas

( ) Exantema ( ) Conjuntivite (sem secreção) ( ) Neurite

(macular/maculopapular) ( ) Diarreia ( ) Petéquias

Data de início do ( ) Dor abdominal ( ) Prurido

exantema: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Dor retro-ocular ( ) Vômitos

( ) Rash cutâneo ( ) Edema

Data de início do ( ) Edema MMSS

rash: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Edema MMII

( ) Artralgia ( ) Fadiga

( ) Artrite ( ) Inapetência

( ) Astenia ( ) Linfadenopatia

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Manifestações dermatológicas:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações dermatológicas:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) Descamação ( ) Lesões do tipo ( ) Queimadura

( ) Fotossensibilidade eritema nodoso ( ) Úlceras orais

( ) Hiperpigmentação (nódulos) (aftas)

( ) Hipopigmentação ( ) Lesões purpúricas

( ) Lesões bolhosas ( ) Lesões vesiculares

(bolhas) (vesículas)

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico de doença neurológica?** ( ) Sim ( ) Não

( ) Encefalite ( ) Encefalopatia (ataxia)

( ) Encefalomielite ( ) Meningoencefalite ( ) Síndrome de Guillain-

disseminada aguda ( ) Mielite Barré

(ADEM) ( ) Síndrome cerebelar

( ) Outro(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Manifestações neurológicas:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações neurológicas:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- ( ) Coma ( ) Fraqueza descendente ( ) Parestesia  
 ( ) Confusão mental ( ) Hemorragia intracraniana ( ) Rebaixamento do nível de  
 ( ) Convulsão ( ) Irritabilidade consciência  
 ( ) Edema cerebral ( ) Neuropatia ( ) Sonolência  
 ( ) Fraqueza ( ) Paralisia  
 ascendente ( ) Paresia

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Manifestações cardiovasculares:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações cardiovasculares:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- ( ) Angina ( ) Infarto agudo do hemodinâmica  
 ( ) Arritmia miocárdio ( ) Miocardiopatia  
 ( ) AVC hemorrágico ( ) Insuficiência hipertrófica  
 ( ) AVC isquêmico cardíaca ( ) Pericardite  
 ( ) Disfunção ventricular ( ) Instabilidade

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Manifestações respiratórias:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações respiratórias:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- ( ) Insuficiência respiratória ( ) Pneumonia

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Manifestações renais:** ( ) Sim ( ) Não

**Data de início das manifestações renais:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- ( ) insuficiência renal aguda ( ) nefrite

( ) Outra(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**Outras manifestações:** \_\_\_\_\_

**Fazia uso de medicação antes da internação?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

**Se sim, qual(is):**

- ( ) Antibiótico ( ) Anti-inflamatório não-esteróide ( ) Paracetamol  
 ( ) Anticoagulante ( ) Antiviral  
 ( ) Anti-hipertensivo ( ) Corticoide  
 ( ) Anti-inflamatório ( ) Dipirona

( ) Outras, especificar: \_\_\_\_\_

**Medicamentos utilizados durante essa internação:**

Medicamentos	Data de início	Data término
( ) Antibiótico		
( ) Anticoagulante		
( ) Anti-inflamatório		
( ) Anti-inflamatório não-esteróide		
( ) Anti-hipertensivo		
( ) Antiviral		
( ) Corticoide		
( ) Dipirona		
( ) Paracetamol		
( ) Outro		
( ) Outro		
( ) Outro		



Realizou punção lombar: ( ) Sim ( ) Não

Data	Aspecto do líquor	Resultado citobioquímica	Cultura
	( ) Límpido	( ) Hemácias _____ mm <sup>3</sup>	
	( ) Purulento	( ) leucócitos _____ mm <sup>3</sup>	
	( ) Hemorrágico	( ) neutrófilos _____ %	
	( ) Turvo	( ) glicose _____ mg/dL	
	( ) Xantocrômico	( ) proteínas _____ mg/dL	
	( ) Ignorado		
	( ) Outro, _____		

## EXAMES ESPECÍFICOS

**Sorologia 1:** ( ) Realizado ( ) Não realizado ( ) Ignorado

**Data da Coleta 1 (data):** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Tipo de amostra 1:** ( ) Soro ( ) Líquor ( ) Sangue

Resultado CHIK1: ( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo ( ) Aguardando resultado

Resultado Dengue1: ( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo ( ) Aguardando resultado

**Sorologia 2:** ( ) Realizado ( ) Não realizado ( ) Ignorado

**Tipo de amostra 2:** ( ) Soro ( ) Líquor ( ) Sangue

**Data da Coleta 2 (data):** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Resultado CHIK2: (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Aguardando resultado

Resultado Dengue2: (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Aguardando resultado

**PCR:** ( ) Realizado ( ) Não realizado ( ) Ignorado

**Tipo de amostra:** ( ) Soro ( ) Líquor ( ) Sangue

**Data da coleta PCR:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Resultado CHIK1: (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Aguardando resultado

Resultado Dengue1: (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Aguardando resultado

Resultado Zika1: (1) Reagente (2) Não reagente (3) Inconclusivo (4) Aguardando resultado

**Exames de imagem:** ( ) Sim ( ) Não

Exame	Topografia	Data	Resultado	Se alterado, descrever
( ) Radiografia			( ) Normal ( ) Alterado	
( ) Ultrassonografia			( ) Normal ( ) Alterado	
( ) Eletroneuromiografia			( ) Normal ( ) Alterado	
( ) Tomografia			( ) Normal ( ) Alterado	
( ) Ressonância			( ) Normal ( ) Alterado	

#### PERGUNTAS SOBRE OUTROS CASOS DE CHIKUNGUNYA NA FAMÍLIA

**Tem relato de casos de chikungunya:**

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

**Se sim:** ( ) Família ( ) Vizinhos

**Se paciente recém-nascido, mãe teve diagnóstico de chikungunya na gravidez?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

#### CONCLUSÃO

**Classificação de caso para chikungunya**

( ) Confirmado ( ) Descartado ( ) Em investigação

**Critério de confirmação/descarte:** ( ) Clínico-epidemiológico ( ) Laboratorial

**Se descartado para chikungunya, qual diagnóstico final do caso?**

- ( ) Dengue                      ( ) Zika  
( ) Outro(s), Especificar: \_\_\_\_\_

**OBSERVAÇÕES**

---

---

---

---

---

---

---

---

**DADOS DO INVESTIGADOR**

Responsável (is) pelo preenchimento: \_\_\_\_\_

Data do preenchimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_