



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL
PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E ABORDAGEM
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM FEBRE CHIKUNGUNYA ATENDIDOS
NO IMIP: DADOS DE UMA COORTE.**

**EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND
THERAPEUTIC APPROACH OF PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER
ASSISTED AT IMIP: DATA FROM A COHORT.**

**Projeto aprovado pelo Programa Institucional
de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC
CNPq/IMIP) para o período de agosto/2017 a
julho/2018.**

Aluna: Flora Gomes Teles Vieira

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Jorge da
Fonseca Lima – FPS**

Co-orientadores:

**Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior –
IMIP**

Ms. Paulo Roberto Sampaio de Melo – FPS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM FEBRE CHIKUNGUNYA ATENDIDOS NO IMIP

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC APPROACH OF PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER ASSISTED AT IMIP: DATA FROM A COHORT.

Equipe do Projeto:

Aprovada pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC CNPq/IMIP) para o período de agosto/2017 a julho/2018:

Flora Gomes Teles Vieira

Estudante do 10º período de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: floratvieira@hotmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5671605512095567>

Orientador:

Prof. Dr. Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Diretor da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: eduardojorge@imip.org.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4873032931017402>

Co-orientadores:

Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior

Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Ms. Paulo Roberto Sampaio de Melo

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde e Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Equipe:**Flora Gomes Teles Vieira**

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: floratvieira@hotmail.com

F.: (88) 988546415

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5671605512095567>

Prof. Dr. Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Diretor da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: eduardojorge@imip.org.br

Telefone: (81) 99962-4965

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4873032931017402>

Phd. Laurindo Ferreira da Rocha Junior

Médico Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: laurindorochajr@hotmail.com

F.: (81) 9.9440-6667

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

Dr. Paulo Roberto Sampaio de Melo

Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: paulorsmelo@gmail.com

F.: (81) 9.9954-5929

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6275772795012189>

Hugo Deleon de Lima

Licenciado em Ciências Biológicas UFPE

Email: hugodeleondelima@gmail.com

F.: (81) 9.8625-2026

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7590711243560059>

Renan Mesel Correia

Acadêmico do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: renanmesel@outlook.com

F.: (81) 9.9700-4569

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1508039206449812>

Alice Góes Liberato de Mattos

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: mattosalice@rocketmail.com

F.: (81) 9.8126-5608

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7174814104688100>

Ana Flávia Rocha de Oliveira

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: ana.flavia.ro@hotmail.com

F.: (81) 9.9252-3484

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6243286300109789>

Dr^a Mariana Souza Pessoa de Luna

Médica Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: marianasouzapl@gmail.com

F.: (81) 9.8809-6981

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2321820896346891>

Ambulatório de Pesquisa em Febre Chikungunya do Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira

RESUMO

Contexto: A Febre Chikungunya é um problema de saúde global, diante da morbidade e dos prejuízos socioeconômicos a ela associados, posto que não existe tratamento antiviral específico. Tornou-se epidêmica no Brasil, principalmente entre 2014 e 2015, sendo Pernambuco um dos estados mais acometidos. Esse estudo objetiva analisar as características epidemiológicas, as manifestações clínicas e o tratamento realizado no IMIP.

Métodos: Estudo com componentes longitudinal e transversal, realizado no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco – IMIP, no período de agosto de 2017 a julho de 2018, envolvendo 78 pacientes. A coleta de dados foi feita através de preenchimento de formulário padrão, avaliação clínica e de resgate de dados em prontuário. As análises foram realizadas utilizando o software graphpad prism V. 6.0.

Resultados: Nossa população de estudo foi composta por 66 mulheres (84,62%) e 12 homens (15,38%), com média de idade de 50,42 anos. Dezoito pacientes (23,07%) apresentavam doença reumatológica prévia (DRP) e evidenciou-se, na análise comparativa, que os que não possuíam esse antecedente referiram edema em membros inferiores em proporção significativamente maior ($p=0,03$) e apresentaram maior uso prévio de Antiinflamatórios não esteroidais ($p=0,023$). Observamos que, na fase subaguda, houve uma diferença significativa quanto à autoavaliação de Fadiga ($p=0,009$) e avaliação global da doença pelo médico na Escala Visual Analógica ($p=0,03$), quando comparamos idosos com os não idosos, sendo esses valores significativamente maiores nos idosos. Ao compararmos as fases aguda/subaguda com a fase crônica da doença, observamos uma redução significativa no número de articulações dolorosas ($p<0,0001$) e edemaciadas ($p=0,002$). Com relação ao manejo clínico, analisamos que tanto o uso de Hidroxicloroquina quanto o de corticoides estiveram associados a uma melhora em um maior número de parâmetros clínicos, quando comparadas as fases aguda/subaguda e crônica.

Conclusão: A população avaliada nesse estudo demonstrou características clínicas semelhantes às de outras coortes. Não encontramos diferenças nas manifestações musculoesqueléticas entre pacientes com DRP e SEM DRP. O tratamento com Hidroxicloroquina e corticoide foi associado a melhora de parâmetros clínicos, quando comparadas as fases aguda e crônica. Entretanto, estudos adicionais com maior número de pacientes são necessários.

Palavras-chave: Febre Chikungunya, perfil de saúde, epidemiologia, sinais e sintomas, terapêutica;

Abstract

Background: Chikungunya fever is considered a global health problem because of its morbidity and socioeconomic losses as there is no specific antiviral treatment. It became epidemic in Brazil, between 2014 and 2015, being Pernambuco one of the most affected cities. This study aimed to analyze the clinical manifestations, the epidemiologic factors and treatment prescribed in IMIP.

Methods: This study had longitudinal and transversal designs, carried out at the Instituto Materno Infantil de Pernambuco - IMIP, from August 2017 to July 2018, involving 78 patients. Data collection was done by clinical evaluation and review of medical records data. The analyzes were made using graphpad prism software V. 6.0.

Results: Our study population consisted of 66 women (84.62%) and 12 men (15.38%), with a mean age of 50.42 years. Eighteen patients (23.07%) had previous rheumatologic disease (PRD) and compared to patients with no PRD there was an association with previous use of NSAIDs ($p = 0.023$). In the subacute phase, there was significant difference in visual analogue scale for fatigue and for disease global evaluation by the physician, $p = 0.009$ and $p = 0.03$, respectively for elderly and non-elderly patients. When compared the acute/subacute phases with chronic phase of the disease, there was a significant reduction in the number of painful ($p < 0.0001$) and swollen joints ($p = 0.002$). Regarding the clinical management, we analyzed that the use of hydroxychloroquine in corticoids was associated with an improvement in a greater number of clinical parameters when comparing the acute/subacute with chronic phases.

Conclusion: A presentation evaluated in the study demonstrated clinical characteristics similar to other cohorts. There were no differences in clinical manifestations in with or without PRD. Treatment with hydroxychloroquine and corticosteroids was associated with an improvement in clinical parameters when compared with the acute and chronic phases. However, additional studies with larger numbers of patients are needed.

Key words: Chikungunya fever, health profile, epidemiology, signs and symptoms, therapeutics;

INTRODUÇÃO

A Febre Chikungunya (FC) é uma arbovirose causada pelo CHIKV, um vírus reemergente, pertencente à família Togaviridae e ao gênero Alphavirus, inicialmente isolado no sul da Tanzânia, entre 1952 e 1953.¹⁻⁹ A doença alcançou as Américas em 2013, e logo se espalhou por todo o continente, atingindo milhões de pessoas e tornando-se uma preocupação global, diante de sua importante morbidade e dos prejuízos socioeconômicos associados.^{1, 6, 10, 11,12}

No Brasil, os primeiros casos foram reportados em 2014, no Amapá e na Bahia.^{6,7, 11,13, 14} Posteriormente, Pernambuco tornou-se um dos estados mais acometidos, registrando 5574 casos prováveis até a Semana Epidemiológica 19 de 2018.¹⁵

A principal forma de transmissão do vírus da Chikungunya se dá pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o vetor mais comum em regiões de clima tropical e o *Aedes albopictus* mais comum nos climas frios.^{1,2,3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 16, 17, 18, 19} Após a inoculação do vírus no hospedeiro, este se reproduz nos fibroblastos e macrófagos cutâneos e é drenado para o sistema linfático, para posteriormente atingir a corrente sanguínea e alcançar os órgãos-alvo, induzindo, com esse processo, a resposta imune inata e celular.^{2, 9}

Após a picada do mosquito, o período de incubação do vírus é de 2 a 7 dias.^{4, 6, 11,16, 19} Depois desse período, o paciente inicia a fase aguda, que dura de 7 a 14 dias, com febre alta, geralmente maior que 39°C, mialgia, dor de cabeça, dores nas costas e artralgia debilitante. A artralgia geralmente acomete múltiplas articulações, de forma aditiva e simétrica, principalmente em punhos, tornozelos e mãos, podendo revelar também edema periarticular. Outros sintomas menos comuns são rash, úlcera oral, dermatite esfoliativa, hiperpigmentação, fotofobia, dor retroorbital, vômitos, diarreia e meningoencefalite.^{1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17, 19} Em geral, a maioria dos sintomas se resolve com 1 a 2 semanas, entretanto, 15 a 60% dos pacientes evoluem para a fase crônica da doença, que pode ter duração de até meses ou anos.^{1, 3, 6, 11, 16, 19}

Na fase subaguda, que segue de 15 dias a 3 meses de doença, prevalecem os sintomas articulares, como artralgia, bursite, tenossinovite, rigidez matinal e astenia. As manifestações nessa fase podem apresentar-se de forma contínua ou intermitente.^{5, 9}

Alguns dos fatores de risco à cronicidade incluem sexo feminino, maior idade, presença de doenças reumatológicas prévias, severidade dos sintomas na fase aguda, altos títulos de anticorpos, níveis muito elevados de proteína C reativa e carga viral elevada.^{1, 2, 6, 9, 11, 16}

As manifestações crônicas podem surgir de forma persistente ou recidivante. Podem ser semelhantes às da fase aguda ou evoluir com envolvimento articular que simula artrite reumatoide, incluindo tenossinovite, entesite, espondiloartrite soronegativa, síndrome do túnel do carpo, crioglobulinemia e artrite psoriásica.^{1, 6, 11, 16, 19} As cadeias imunológicas responsáveis pela cronicidade ainda não estão bem elucidadas, mas sugere-se que essa patogênese seja resultado de uma combinação de danos celular e tecidual direto, pela reprodução viral, e indireto, por ativação da resposta imune nos tecidos-alvo ou por uma desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório.^{4, 7, 9}

O diagnóstico da doença se dá a partir de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.^{9, 11, 12, 19} Diante de uma situação de epidemia, os quadros febris agudos acompanhados de artralgia ou artrite devem sempre levantar a suspeita de Febre Chikungunya. A detecção do CHIKV e as sorologias (IgG e IgM) só devem ser solicitadas em casos graves, atípicos ou quando for necessário fazer diagnóstico diferencial com outras afecções.⁹

Por iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), iniciou-se, em abril de 2016, um estudo multicêntrico envolvendo, inicialmente, seis centros em quatro estados do país (Pernambuco, Paraíba, Ceará e Sergipe), com o objetivo de sistematizar a assistência a esses pacientes: Trata-se da Coorte Multicêntrica CHIKBRASIL, da qual o projeto âncora desse estudo faz parte.

Até o presente momento, não há tratamento antiviral específico para o CHIKV disponível, portanto, o tratamento adotado é sintomático e de suporte.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 16, 19} Os dados existentes na literatura são limitados, diante de estudos com amostras reduzidas, grupos comparativos heterogêneos, tempo de seguimento curto, variações nas posologias, dentre outros fatores.¹⁰ Atualmente existem dois documentos que orientam o tratamento do quadro algico e das manifestações musculoesqueléticas persistentes na FC: as recomendações do Ministério da Saúde¹⁹ e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia.¹⁰

Apesar das Recomendações propostas, a Febre Chikungunya ainda é considerada uma preocupação global, devido à importante morbidade a que se associa, podendo interferir fortemente na qualidade de vida dos acometidos, em vista à grande proporção

de pacientes que evoluem com sintomas persistentes, causando também acometimento psicológico, levando ao absenteísmo ao trabalho e, conseqüentemente, a importantes prejuízos socioeconômicos. É válido ressaltar que, atualmente, não existem estudos em Pernambuco que abordem as manifestações clínicas de FC e o impacto do tratamento nos pacientes com essa doença.

Portanto, o nosso estudo tem como objetivo avaliar as apresentações clínicas em cada fase da doença e descrever o manejo terapêutico, além de identificar o perfil epidemiológico da população acometida em nosso estado.

MÉTODOS

Foi realizada uma Coorte com componentes longitudinal e transversal, no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), na cidade de Recife-PE, no período de agosto de 2017 a julho de 2018.

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos atendidos no Ambulatório de Febre Chikungunya do IMIP, diagnosticados de acordo com os critérios clínico-epidemiológicos indicados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. São considerados critérios clínicos o início abrupto de febre $> 38,5$ °C e artralgia/artrite intensa de início agudo não explicada por outras condições médicas. São enquadrados nos critérios epidemiológicos os indivíduos que residem ou visitaram área endêmica ou epidêmica no prazo de 15 dias antes do início de sintomas ou têm vínculo epidemiológico com caso confirmado. Também foram inclusos os já participantes do estudo “PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE CHIKUNGUNYA E MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS”, projeto âncora do qual essa pesquisa faz parte. O estudo obedece à Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 1.553.182.

A coleta de dados se fez através de resgate de dados de prontuário e preenchimento de Formulário-Padrão, em entrevista agendada periodicamente pelos pesquisadores, com avaliação de dados epidemiológicos, manifestações clínicas e medicações em uso, além da análise do tratamento prescrito no serviço. Foi usada a Escala Visual Analógica (EVA) para autoavaliação do paciente nos seguintes parâmetros: dor atual, rigidez matinal, fadiga e autoavaliação global e para avaliação do médico acerca do quadro geral do paciente.

O período de estudo foi dividido levando-se em conta a fase da doença em que o paciente se encontrava no momento da consulta. Foram analisados os pacientes na fase aguda, que vai até 15 dias de doença, na fase subaguda, que se estende de 15 dias a 3 meses e na fase crônica, que se prologa além de 3 meses.

Os resultados foram avaliados por análise univariada e as medidas de associação foram realizadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis de distribuição anormal e o Test t de Student para as variáveis de distribuição normal. As medidas de correlação foram realizadas utilizando o teste de correlação de Pearson e o de Spearman, para variáveis de distribuição normal e anormal, respectivamente. Comparações da frequência de fenômenos entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas pela aplicação do teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada utilizando o programa de bioestatística Graphpad Prism, versão 6.0.

RESULTADOS

Características da Amostra

Foram incluídos no estudo 78 participantes com diagnóstico de FC, com dados referentes a dois anos de acompanhamento, sendo a população composta por 66 mulheres (84,62%) e 12 homens (15,38%), com média de idade de 50,42 anos, cujos principais dados epidemiológicos se encontram na Tabela 1.

Tabela 1- Dados Epidemiológicos

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS (n=78)	N	%
Idade: 50,42 (±14,25)		
AREA		
Urbana	74	94,87
Rural	4	5,13
SEXO		
Feminino	66	84,62
Masculino	12	15,38
RENDA FAMILIAR		
<1 SM	14	17,95
1 a 2 SM	42	53,85
2 a 4 SM	18	23,08
>4 SM	4	5,13
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	4	5,13
Ensino Fundamental	25	32,05
Ensino Médio	34	43,59
Ensino superior	15	19,23
COR		
Branca	18	23,08
Preta	14	17,95
Parda	41	50
Amarela	3	3,85
Indígena	1	1,28
COMORBIDADES		
HAS	30	38,46
DM	15	19,23
DLP	27	34,62
Tireoidopatia	4	5,13
Obesidade	18	23,08

SM: salário(s) mínimo(s); HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus;
DLP: dislipidemia;

Fase Aguda

Na fase aguda foram analisados 11 pacientes, dos quais 10 (90,90%) referiam artralgia, 6 (54,54%) queixavam-se de cervicalgia, 5 (45,45%) de dorsalgia e 6 (54,54%) de lombalgia. Oito participantes (72,72%) apresentaram artrite. Cinco enfermos referiram edema de MMSS (45,45%) e 8 queixaram-se de edema de MMII (72,72%). Rigidez matinal foi referida em 9 (81,81%) dos enfermos, sendo destes, 54,54% por menos de 30 minutos, 18,18% por 30 a 60 minutos e 9,09% por mais de 60 minutos. Dois (18,18%) desses pacientes queixavam-se de queda de cabelo. Ao exame físico, a mediana de articulações dolorosas encontradas foi de 5 (IQ= 2 – 35) e de articulações edemaciadas foi de 2 (IQ=1-15)

Dos avaliados nessa fase, sete (63,63%) estavam em uso de analgésicos, dois (18,18%) de opioides, 1 (9,09%) de medicações para dor neuropática, o mesmo valor percentual para relaxantes musculares e prednisona.

Para 9 (81,81%) dos pacientes atendidos na fase aguda foi prescrito Prednisona, para 7 (63,63%) Hidroxicloroquina, medicações para dor neuropática para 4 (36,36%) e Analgésicos para 2 (18,18%).

Fase Subaguda

Na fase subaguda, dos 48 pacientes analisados, 21 (43,75%) apresentaram persistência dos sintomas articulares. 43 (87,5%) queixaram-se de artralgia, 32 (66,66%) apresentaram artrite, 23 (47,91%) queixaram-se de cervicalgia, 28 (58,33%) de dorsalgia e 20 (41,66%) de lombalgia. Desses enfermos, 39 (81,25%) apresentaram rigidez matinal, sendo que 46,15% referem esse sintoma por menos de 30 minutos, 28,20% entre 30 e 60 minutos e 25,64% dos pacientes por mais de 60 minutos. Foi referida queda de cabelo em 20 (41,66%) nessa fase.

Ao exame físico, 6 (12,5%) dos pertencentes a essa fase apresentaram a manobra de Finkelstein positiva (avaliação de Tendinite de Quervain), 6 (12,5%) Tinel (avaliação de síndrome do túnel do carpo) positiva e 6 (12,5%) Phallen (avaliação de síndrome do túnel do carpo) positiva. A mediana de articulações com dor foi de 14,0 (IQR=5-27,5) e de juntas edemaciadas a média foi de 2,0 (IQR=0,0-5,5).

Analizamos que há uma diferença significativa quanto à autoavaliação de Fadiga e à avaliação do paciente pelo médico na Escala Visual Analógica (EVA), quando comparamos idosos com os não idosos, sendo esses valores significativamente maiores nos pacientes idosos. A mediana do EVA de fadiga nos idosos foi de 2,8 (IQR: 0,80-5,77)

e dos não idosos foi de 6,40 (IQR=4,7-8,8), com $p=0,009$. Para o EVA do médico, obtivemos uma mediana de 3,25 (IQR: 1,70-4,75) nos idosos vs 5,2 (IQR:3,30-7,40) nos não idosos, com $p=0,030$. Na fase subaguda, 19 (39,58%) dos participantes tomaram analgésicos, 22 (45,83%) estavam em uso de prednisona, 5 (10,41%) fizeram uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 2 (4,16%) de opióides, 15 (31,25%) de antimaláricos, 7 (14,58%) de medicações para dor neuropática, sendo o mesmo valor para relaxantes musculares. Um (2,08%) dos pacientes nessa fase usou Metotrexate

Na fase subaguda, 33 (68,75%) obtiveram prescrição de Prednisona, 26 (54,16%) de Hidroxicloroquina, 9 (18,18%) de analgésicos, 6 (12,5%) de medicações para dor neuropática e para 4 (8,33%) foi prescrito Metotrexate

Analisamos que houve, nessa fase, uma associação entre o número de articulações com dor e o uso de relaxantes musculares. A mediana de articulações dolorosas dos pacientes em uso desse medicamento foi de 60,0 (IQR:8,0 -64,0) enquanto a dos que não fizeram uso foi de 10,0 (IQR: 3,0 - 26,0), com $p=0,013$. A mesma relação foi observada com as articulações edemaciadas, com a mediana de 1,0 (IQR: 0,0 - 5,0) nos que não estavam em uso e 13,0 (IQR: 2,0 - 20,0) nos pacientes em uso dessa medicação, com $p=0,029$.

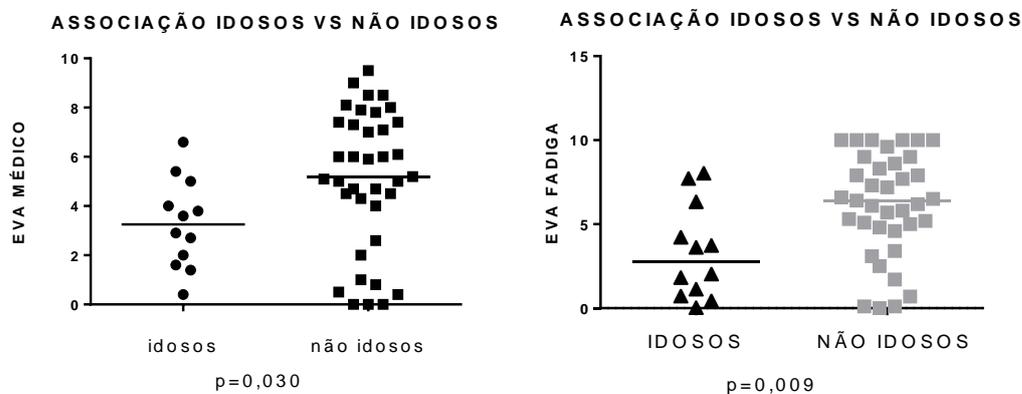


Figura 1 Associações - EVA médico

Figura 2 - Associações - EVA fadiga

Fase crônica

Na fase crônica, 37 (74%) dos 50 pacientes analisados referiram persistência dos sintomas articulares, 40 (80%) relataram artralgia, 21 (42%) queixaram-se de cervicalgia, 20 (40%) de dorsalgia, 23 (46%) de lombalgia e 27 (54%) dos enfermos apresentaram artrite. Ao serem perguntados sobre rigidez matinal, 34 (68%) relataram a presença, sendo 42% por menos de 30 minutos, 6% de 30 a 60 minutos. Vinte e um (42%) dos pacientes

nessa fase referiram queda de cabelo. Ao exame físico, 7 (14%) apresentaram dor ou espessamento à palpação de tendões, sendo desses 6 (85,71%) em mãos ou punhos. Nove (18%) dos avaliados apresentaram fascite plantar. Às manobras de Finkelstein, Tinnel e Phallen, 15 pacientes, 12 e 13 (30%, 24% e 26%) apresentaram positividade, respectivamente. Foi observada uma mediana de articulações dolorosas de 6,0 (IQR=0,25-24,50) e de 0,0 (IQR=0,0-3,75) de articulações edemaciadas.

Na fase crônica da doença, 26 (52%) participantes usaram antimaláricos, 20 (40%) prednisona, 13 (26%) usaram analgésicos, para AINEs e metotrexate foram usados por 8 (16%) dos pacientes e medicações para dor neuropática por 6 (12%).

Foi prescrito Hidroxicloroquina para 24 (48%) dos avaliados, Prednisona para 21 (42%), Medicações para dor neuropática para 12 (24%) e Metotrexate para 10 (20%) destes.

Foi visto que, nessa fase, o uso de prednisona estava associado a um maior número de articulações com dor, com medianas de 11 (IQR: 4,0-31,50) vs 4 (IQR:0 – 15,75) e $p=0,04$ e com um EVA do médico significativamente superior, com medianas de 3,65 (IQR: 2,22-5,07) vs 1,20 (IQR: 0,42 – 3,52), e $p=0,010$.

Características clínicas dos pacientes com e sem Doença Reumatológica Prévia

Os pacientes foram divididos em 2 grupos conforme a presença de DRP (n=18) ou ausência desse fator. (n=60).

As doenças referidas foram: osteoartrose (n=8), gota (n=1), artrite reumatoide por (n=3), gonartrose (n=1), sarcoidose (n=1), fibromialgia (n=3) e espondilite anquilosante (n=1).

Na análise comparativa, evidenciou-se que os que não possuíam DRP referiram edema em MMII em proporção significativamente maior. As associações destes pacientes estão descritas na tabela 2.

Tabela 2- Características clínicas dos pacientes com e sem DRP

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COM DRP (n=18)	SEM DRP (n=60)	P
IDADE	55,1 ± 9,7	49,0 ± 15,1	0,11
TEMPO DE DOENÇA (semanas)	8,36 (IQR=3,718-15,7)	5,71 (IQR=3,21-10,18)	0,06
ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	28,50 (IQR=14-43,2)	16,50 (IQR=6,25-34,5)	0,07
ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS	2,50 (IQR=0,75-9,5)	2,0 (IQR=0,0-7,0)	0,55
EVA DOR INICIAL	9,65 (IQR=6,6-10,0)	9,4 (IQR=5,3-10)	0,56
IMC	28,85 (IQR=26,68-32,75)	28,27 (IQR=25,72-36,60)	0,71
EVA DOR ATUAL	6,55 (IQR=3,25-8,5)	5,4 (IQR=4,1-8,0)	0,67
EVA RIGIDEZ	7,1 (IQR=4,0-10,0)	7,5 (IQR=3,0-9,3)	0,18
EVA FADIGA	5,0 (IQR=4,1-9,8)	6,0 (IQR=4,6-9,0)	0,98
EVA PACIENTE	7,45 (IQR=5,0-9,825)	7,0 (IQR=5,1-9,5)	0,83
EVA MEDICO	7,55 (IQR=4,0-8,625)	5,05 (IQR=3,45-7,0)	0,09
CERVICALGIA	12 66,66%	37 61,66%	0,78
DORSALGIA	10 55,55%	39 65%	0,57
ARTRITE	17 94,44%	48 80%	0,27
LOMBALGIA	12 66,66%	30 50%	0,28
EDEMA DE MMSS	8 44,44%	30 50%	1,00
EDEMA DE MMII	16 88,88%	40 66,66%	0,03*
QUEDA DE CABELO	6 33,33%	22 36,66%	6,00
RIGIDEZ MATINAL	18 100%	51 85%	0,10

DRP: doença reumatológicas prévia; EVA: escala visual analógica; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores;

*p<005

Como pode ser visto na Tabela 3, foi observado que os pacientes com DRP apresentaram uso prévio de AINEs significativamente superior, quando comparados aos sem DRP.

Tabela 3- Tratamento dos pacientes com e sem DRP

MEDICAÇÕES	COM DRP (n=18)	SEM DRP (n=60)	p
ANALGESICOS PRÉVIOS	6 33,33%	24 40%	0,7834
AINES PRÉVIOS	5 27,77%	4 6,66%	0,0267*
CORTICOIDES PREVIOS	5 27,77%	16 26,66%	1,000
PRESCRIÇÃO HCQ	11 61,11%	39 65%	0,7848
PRESCRIÇÃO ANALGÉSICOS	3 16,66%	11 18,33%	1,000
PRESCRIÇÃO AINES	2 11,11%	1 1,66%	0,130
PRESCRIÇÃO MEDICAÇÕES PARA DOR NEUROPÁTICA	3 16,66%	17 28,33%	0,3760
PRESCRIÇÃO OPIÓIDES	1 5,55%	3 5%	1,000

DRP: Doença reumatológicas prévia; HCQ: hidroxicloroquina, AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais; ***p<005**

Comparação entre Fase Aguda/Subaguda e Fase Crônica

Ao compararmos as fases aguda/subaguda com a fase crônica, observamos uma mediana de articulações com dor de 13,5 (IQR:3,75-27,75) na fase aguda/subaguda e de 3 (IQR:0-17) na fase crônica ($p<0,0001$), assim como o número de articulações edemaciadas, que passou de uma mediana de 2 (IQR:0,25-11,75), na fase aguda/subaguda para uma mediana de 0 (IQR:0-17) na fase crônica, com $p=0,002$. Observamos, ainda, que os pacientes obtiveram melhora na avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA) nos seguintes parâmetros: Dor atual, com escore mediano de 5 (IQR:2,825-7,75) vs 2,25

(IQR:0,06-5,27) e $p=0,0056$, rigidez matinal, com mediana de 5,8 (IQR:3-9,30) vs 1,5 (IQR:0,0-5,97) e $p<0,0001$, fadiga, com mediana de 5,7 (IQR:2,80-8,50) vs 0,85 (IQR:0,0-5,20) e $p=0,0002$, autoavaliação global, com mediana de 6,6 (IQR:3,5-8,8) vs 2,45 (IQR:0,3-5,4) e $p=0,0009$ e avaliação pelo médico, com mediana de 5 (IQR:2,9-7,4) vs 1,5 (IQR:0,25-3,725) e $p<0,0001$.

Quando comparados os enfermos que usaram HCQ com os que não utilizaram o medicamento, pudemos observar a melhora dos pacientes do primeiro grupo em um número maior de parâmetros clínicos, como pode ser visto na tabela n^a 4.

Tabela 4- Evolução dos pacientes que usaram e os que não usaram HCQ

	Fase Aguda/Subaguda	Fase Crônica	p
Em uso de HCQ (n=20)			
Articulações com dor	18,0 (IQR:8,0-36,75)	4,0 (IQR:0,0-34,5)	0,0010*
Articulações com edema	5,0 (IQR:1,25-17,25)	0,0 (IQR:0,0-2,0)	0,0019*
EVA da dor atual	5,55 (IQR:3,27-8,07)	2,15 (IQR:0,05-5,40)	0,0083
EVA da fadiga	6,5 (IQR:3,50-8,60)	0,65 (IQR:0,0-5,2)	0,0019*
EVA da rigidez	7,6 (IQR:4,5-9,4)	2,25 (IQR:0,0-5,97)	0,0006*
EVA do paciente	7,35 (IQR:3,92-9,32)	2,85 (IQR:0,20-6,40)	0,0121*
EVA do médico	5,7 (IQR:3,55-8,37)	2,2 (IQR:0,45-3,72)	0,0003*
Sem uso de HCQ (n=16)			
Articulações com dor	9,0 (IQR:1,25-25,50)	3,0 (IQR:0,0-13,25)	0,0250*
Articulações com edema	1,5 (IQR:0,0-2,75)	0,0 (IQR:0,0-2,0)	0,3340
EVA da dor atual	3,6 (IQR:2,57-5,60)	2,25 (IQR:0,075-4,20)	0,2066
EVA da fadiga	5,15 (IQR:1,85-7,57)	1,85 (IQR:0,0-5,85)	0,0727
EVA da rigidez	5,6 (IQR:2,75-6,75)	0,8 (IQR: 0,0-6,10)	0,0248*
EVA do paciente	6,3 (IQR:3,1-7,4)	1,9 (IQR:0,30-3,92)	0,0253*
EVA do médico	4 (IQR:1,6-6,6)	0,9 (IQR:0,12 - 3,60)	0,0065*
HCQ: Hidroxicloroquina; EVA: escala visual analógica; * $p<0,005$			

Quando analisada a evolução dos participantes comparando os que fizeram uso de corticoide aos que não utilizaram o medicamento, observamos que esses pacientes

também apresentaram melhora significativa em uma quantidade maior de parâmetros clínicos, como pode ser observado na tabela nº5.

Tabela 5- Comparação entre os pacientes que usaram e os que não usaram Corticoide

Parâmetros	Fase		p
	Aguda/Subaguda	Fase Crônica	
Em uso de Corticoide (n=28)			
Articulações com dor	12,5 (IQR:2,25-27,75)	2 (IQR:0,0-19,50)	0,0006*
Articulações com edema	2,5 (IQR:0,25-11)	0 (IQR:0-2)	0,0092*
EVA da dor atual	5 (IQR:2,42-7,75)	1,85 (IQR:0,0-5,27)	0,0125*
EVA da fadiga	5,7 (IQR:3,4-8,5)	0,65 (IQR:0-5,97)	0,002*
EVA da rigidez	5,5 (IQR:2,7-9,3)	1,2 (IQR:0,0-4,90)	0,0004*
EVA do paciente	6,8 (IQR:3,7-9,5)	1,5 (IQR:0,10-5,25)	0,0007*
EVA do médico	5,2 (IQR:3,5-7,37)	0,95 (IQR:0,025-3,72)	< 0,0001*
Sem uso de Corticoide (n=8)			
Articulações com dor	16 (IQR:8,50-51,5)	4,5 (IQR:1,0-13,25)	0,0313*
Articulações com edema	1,5 (IQR:0,25-18,25)	0 (IQR:0,0-1,50)	0,2188
EVA da dor atual	4,95(IQR:3,17-7,52)	2,5 (IQR:1,90-6,75)	0,1953
EVA da fadiga	5,45 (IQR:2,12-9,42)	2,95 (IQR:0,12-3,27)	0,0781
EVA da rigidez	6,15 (IQR:5,17-9,20)	3,05 (IQR:0,025-6,82)	0,0477*
EVA do paciente	6 (IQR:3,5-7,4)	2,75 (IQR:1,87-8,17)	0,6875
EVA do médico	2,9 (IQR:2,0-7,4)	2,15 (IQR:1,025-4,45)	0,0781
EVA: escala visual analógica;			
Mediana (IQR: 25%-75%), * p<0,05			

DISCUSSÃO

A Febre Chikungunya continua sendo uma preocupação de âmbito global, frente ao impacto causado na qualidade de vida dos acometidos, bem como aos prejuízos socioeconômicos associados.² Novos estudos são necessários sobre o tema, posto que as pesquisas existentes possuem importantes limitações e ainda não existe um tratamento

antiviral específico, nem tampouco vacinas ou medicamentos que possam prevenir a enfermidade.¹⁰

O presente estudo trata-se de uma coorte de componentes transversal e longitudinal, com duração de um ano, usando dados referentes a dois anos de acompanhamento de 78 pacientes atendidos no ambulatório de Febre Chikungunya do IMIP.

Nossa população de estudo foi composta, em sua maioria, por mulheres, residentes da zona urbana, indivíduos com renda familiar mensal de 1 a 2 salários mínimos, nível de escolaridade até o ensino médio e autodeclarados como pardos. As principais comorbidades encontradas foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Dislipidemia. A revisão sistemática realizada por A. Badawi et al. em 2018²⁰ mostrou a hipertensão como a comorbidade mais prevalente da FC, além de relacionar HAS e obesidade a uma maior predisposição à severidade da doença. A SBR também aponta a hipertensão como fator de risco para mortalidade pela doença.⁹

Na fase aguda, os principais sintomas apresentados estiveram em concordância com a literatura, sendo eles artralgia, febre, rigidez matinal, dor nas costas, fadiga e artrite, tendo essa última principalmente acometimento poliarticular e forma aditiva. As manifestações dermatológicas foram menos prevalentes, o que também é concordante com os dados já existentes em estudos prévios.^{1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19}

Também em concordância com os dados já existentes, os pacientes na fase subaguda apresentaram predomínio das manifestações articulares, referindo artralgia, artrite, cervicalgia, dorsalgia e lombalgia, além de relatarem a presença de rigidez matinal.^{5, 9, 19}

Já são conhecidos alguns fatores que interferem na evolução da doença para a cronicidade, entre eles a maior idade, a severidade dos sintomas na fase aguda, a presença de doenças reumatológicas prévias, os altos títulos de anticorpos, níveis muito elevados de proteína C reativa e carga viral elevada.^{1, 2, 6, 9, 11, 16}

A revisão publicada no *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* no ano de 2016¹¹ aponta a possibilidade de descompensação de doenças reumatológicas prévias com a infecção pelo CHIKV. A revisão sistemática publicada no *The Journal of Clinical Investigation* em 2017 indica a presença de doença reumatológica prévia como um dos fatores associados a um maior risco de cronificação da FC.²

Ao compararmos os pacientes com DRP com os que não apresentavam esse antecedente na primeira consulta, observamos que os do primeiro grupo apresentaram uso

prévio de AINES significativamente maior que o segundo grupo, além de uma proporção significativamente menor de edema de MMII.

Em nosso estudo, ao analisarmos os pacientes idosos em comparação aos não idosos, na fase subaguda, foi visto que o EVA de Fadiga e o EVA do Médico demonstraram escores significativamente maiores no grupo de não idosos. P. Nakkhara et al., em um estudo realizado com 519 pacientes, em 2013, na Tailândia, concluiu que nos idosos o risco de doença sintomática é menor ($p=0,003$), posto que o Alphavirus ativa as citocinas pró-inflamatórias, e que essa resposta está diminuída nesse grupo etário.²¹ Em contraponto ao estudo supracitado, a pesquisa realizada por Huits et al., em 2018, que analisou os fatores preditores de artralgia pós chikungunya, não encontrou relações significativas entre a maior idade e o risco de desenvolver essa manifestação.²²

A literatura descreve que na fase crônica os doentes podem evoluir com manifestações articulares semelhantes às da fase subaguda ou que envolvem tendinite, entesite, tenossinovite, síndrome do túnel do carpo e neuropatias.^{1, 6, 11, 16, 19} De forma concordante, um grande percentual dos participantes de nosso estudo referiu persistência dos sintomas articulares na fase crônica. Alguns pacientes apresentaram dor à palpação ou espessamento do tendão, principalmente de mãos/punhos, e também foi evidenciada fascite plantar. Observou-se que, com o avançar da fase subaguda até a cronicidade, o valor percentual de testes positivos para neuropatias periféricas, como Phalen, Tinel e Finkelstein, aumentaram.

Em se tratando do manejo da doença, a Sociedade Brasileira de Reumatologia e o Ministério da Saúde recomendam o uso de analgésicos comuns e opioides fracos na fase aguda da doença.^{10, 19} Observamos, em nosso estudo, o uso de ambos os medicamentos, nessa fase.

Na fase subaguda, as mesmas fontes recomendam também o uso de AINES e/ou medicamentos adjuvantes para a dor, como antidepressivos e anticonvulsivantes, e ainda corticoides como Prednisona em doses de até 20mg/dia.^{10, 19} O Ministério da Saúde recomenda o uso de Prednisona em situações em que haja dor articular subaguda e crônica não responsiva a AINES e analgésicos, em pacientes com dor poliarticular, moderada a intensa, debilitante.¹⁹ Em nosso estudo, observamos associação significativa entre articulações dolorosas e EVA do médico com o uso desse medicamento, o que nos permite concluir que os pacientes para os quais esse corticoide foi indicado apresentavam maior proporção de dor articular e piores condições clínicas.

Ao compararmos os pacientes que utilizaram corticoide com a dos que não usaram, percebemos evolução com melhora significativa em um número maior de parâmetros clínicos, da fase aguda/subaguda para a fase crônica nos pacientes do primeiro grupo.

Apesar de as evidências referentes à Hidroxicloroquina não serem suficientes para uma recomendação de uso formal nessa fase, a SBR recomenda o uso do medicamento nessa fase a critério clínico.¹⁰ No nosso estudo, quando comparamos a evolução da fase aguda/subaguda para a fase crônica dos pacientes que usaram esse medicamento com os que não utilizaram, percebemos uma melhor evolução nos pacientes do primeiro grupo, evidenciada pela melhora em um maior número de parâmetros clínicos.

Identificamos ainda o uso de analgésicos, prednisona, AINEs, opióides, medicações para dor neuropática e Metotrexate.

Diante de cronicidade da doença, são indicados, pela SBR, somando-se às medicações citadas, os antimaláricos, principalmente a Hidroxicloroquina, Metotrexate e Sulfassalazina.¹⁰ Observamos, em nossa pesquisa, uso de hidroxicloroquina, prednisona, analgésicos, AINEs, metotrexate, e medicações para dor neuropática, nessa fase. Não foi prescrita sulfassalazina.

Apesar dos resultados apresentados, nosso estudo apresentou algumas limitações: Não avaliamos a indicação de terapias não medicamentosas, como fisioterapia, exercício físico, compressas frias, etc. Como alguns pacientes ingressaram no estudo após a fase aguda ou subaguda e outros pacientes abandonaram o estudo após melhora dos sintomas, as análises pareadas podem estar enviesadas, pois só puderam ser comparados os 36 pacientes avaliados nas três fases da doença. O presente estudo não avaliou dor neuropática e alterações laboratoriais, pois já são abordados por outras pesquisas do mesmo grupo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, pelo suporte fornecido para a realização dessa pesquisa e à equipe CHIKIMIP, pelo apoio, companheirismo, e pelos conhecimentos compartilhados durante o período do estudo.

LISTA DE ABREVIACÕES

1. FC – Febre Chikungunya
2. DRP – Doença Reumatológica Prévia
3. EVA – Escala Visual Analógica
4. AINES – antiinflamatórios não esteroidais
5. SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia
6. SM: salário(s) mínimo(s);
7. HAS: hipertensão arterial sistêmica;
8. DM: diabetes mellitus;
9. DLP: dislipidemia
10. MMSS – membros superiores
11. MMII – membros inferiores
12. HCQ – Hidroxicloroquina

REFERENCIAS

1. Mathew AJ, Ganapati A, Kabeerdoss J, Nair A, Gupta N, Chebbi P, et al. Chikungunya Infection: a Global Public Health Menace. 2017;1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29806537>
2. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus : epidemiology , replication , disease mechanisms , and prospective intervention strategies. J Clin Invest [Internet]. 2017;127(3):737–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248203>
3. Abdelnabi R, Neyts J, Delang L. Chikungunya virus infections: time to act, time to treat. Curr Opin Virol [Internet]. 2017;24:25–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625716301286>
4. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus : an update on the and pathogenesis of this emerging pathogen. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017;3099(16):1–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30385-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30385-1)
5. Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika , chikungunya and dengue : the causes and threats of new and re- emerging arboviral diseases. 2017;1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435366>
6. Article R. Treatment of chikungunya chronic arthritis : A systematic review. 2018;64(1):63–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29561944>
7. Alexandre C, Brito A De. Review Article Alert : Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. 2017;50(August):585–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500585
8. 1. Tharmarajah K, Mahalingam S, Zaid A. Chikungunya : vaccines and therapeutics [version 1 ; referees : 2 approved] Referee Status : 2017;6(0):2–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728195/>
9. Diniz C, Marques L, Luzia A, Pinto B, Ranzolin A, Tavares A, et al. Artigo original Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya . Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. 2017;7(S 2):421–37. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

10. Diniz C, Marques L, Luzia A, Pinto B, Ranzolin A, Tavares A, et al. Artigo original , Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya . Parte 2 – Tratamento. 2017;(x x):1–14. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s438.pdf
11. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: Bending over the Americas and the rest of the world. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2016;20(1):91–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707971>
12. Graham BS, Repik PM, Yactayo S. Chikungunya in the Americas: Recommendations and Conclusions. *J Infect Dis* [Internet]. 2016;214(suppl 5):S510–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920183%5Cn>
13. Esposito DLA, Da Fonseca BAL. Zika and chikungunya infections in Brazil: Reviewing the epidemic and treatment options. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016;49(5):535–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000500535
14. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):102. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0348-x>
15. *Epidemiol B. Boletim Epidemiológico* [Internet]. Vol. 49. 2018. p. 1–14. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/25/2018-023.pdf>
16. Goupil BA, Mores CN. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2016;10:129–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28077980>

17. Engla NEW, Journal ND. New engla nd journal. 2014;885–7. Available from: http://www3.med.unipmn.it/papers/2014/NEJM/2014-09-04_nejm/nejmp1408509.pdf
18. Sallam MF, Fizer C, Pilant AN, Whung P. Systematic Review : Land Cover , Meteorological , and Socioeconomic Determinants of Aedes Mosquito Habitat for Risk Mapping. (Dv). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035317>
19. Brasil. Febre de Chikungunya manejo clínico Febre de chikungunya: manejo clínico. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde [Internet]. 2015;28. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/19/febre-de-chikungunya-manejo-clinico.pdf>
20. Badawi A, Gwan S, Vasileva D, Yaghoubi S. International Journal of Infectious Diseases Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya : A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2018;67:107–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.018>
21. Nakkhara P, Chongsuvivatwong V, Thammapalo S. Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. 2013;(September):789–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052594>
22. Huits R, Kort J De, Berg R Van Den, Chong L, Tsoumanis A, Eggermont K, et al. Chikungunya virus infection in Aruba : Diagnosis , clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. 2018;248:1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709007>

NORMAS DA REVISTA

Disponíveis em:

<https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research>

Advances in Rheumatology

Research

Criteria

Research articles should report on original primary research.

Advances in Rheumatology strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's [information on recommended repositories](#). Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the [Editorial Policies Page](#).

Double-blind peer review

Please note: *Advances in Rheumatology* operates double-blind peer review. The following information should not be included in the main manuscript file, but should instead be uploaded as part of the covering letter:

- Title page
- Competing interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the [CONSORT](#) extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our [editorial policies](#) for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials

- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state “Not applicable” in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. Am J Sci. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Medicine. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. Dig J Mol Med. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects*. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. *US Pharmacopeia*, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.