



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento



Claudia Diniz Lopes Marques^{a,b,*}, Angela Luzia Branco Pinto Duarte^{a,c}, Aline Ranzolin^{b,d}, Andrea Tavares Dantas^a, Nara Gualberto Cavalcanti^b, Rafaela Silva Guimarães Gonçalves^b, Laurindo Ferreira da Rocha Junior^{b,d}, Lilian David de Azevedo Valadares^e, Ana Karla Guedes de Melo^f, Eutilia Andrade Medeiros Freire^g, Roberto Teixeira^h, Francisco Alves Bezerra Netoⁱ, Marta Maria das Chagas Medeiros^j, Jozélio Freire de Carvalho^k, Mario Sergio F. Santos^l, Regina Adalva de L. Couto Océa^m, Roger A. Levyⁿ, Carlos Augusto Ferreira de Andrade^o, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiroⁿ, Mirhelen Mendes Abreu^p, José Fernando Verztman^q, Selma Merenlender^r, Sandra Lucia Euzebio Ribeiro^s, Izaias Pereira da Costa^{t,u}, Gecilmara Pileggi^v, Virginia Fernandes Moça Trevisani^{w,x}, Max Igor Banks Lopes^y, Carlos Brito^a, Eduardo Figueiredo^b, Fabio Queiroga^z, Tiago Feitosa^{aa}, Angélica da Silva Tenório^a, Gisela Rocha de Siqueira^a, Renata Paiva^{ab}, José Tupinambá Sousa Vasconcelos^{ac,ad} e Georges Christopoulos^{ad,ae}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Serviço de Reumatologia, Recife, PE, Brasil

^d Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^e Hospital Getúlio Vargas, Ambulatório de chikungunya, Recife, PE, Brasil

^f Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^g Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), Serviço de Reumatologia, João Pessoa, PB, Brasil

^h Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal), Maceió, AL, Brasil

ⁱ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^j Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil

^k Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, BA, Brasil

^l Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Faculdade de Medicina, Teresina, PI, Brasil

^m Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

ⁿ Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Disciplina de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^o Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^p Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^q Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^r Hospital Estadual Eduardo Rabello, Serviço de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: claudia.reumatologia@gmail.com (C.D. Marques).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.005>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^s Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Faculdade de Medicina, Manaus, AM, Brasil

^t Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

^u Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Humap), Serviço de Reumatologia, Campo Grande, MS, Brasil

^v Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^w Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^x Universidade de Santo Amaro (Unisa), São Paulo, SP, Brasil

^y Universidade de São Paulo (USP), Hospital das Clínicas, Ambulatório da Divisão de Moléstias Infeciosas de Parasitárias, São Paulo, SP, Brasil

^z Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Hospital Miguel Arraes, Paulista, PE, Brasil

^{aa} Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Divisão de Gestão do Cuidado, Recife, PE, Brasil

^{ab} CRP Fisioterapia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{ac} Universidade Estadual do Piauí (Uespi), Teresina, PI, Brasil

^{ad} Sociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^{ae} Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió, AL, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de dezembro de 2016

Aceito em 24 de maio de 2017

On-line em 27 de junho de 2017

Palavras chave:

Febre chikungunya

Tratamento

Consenso

Brasil

Keywords:

Chikungunya fever

Treatment

Consensus

Brazil

R E S U M O

A febre chikungunya tem se tornado um importante problema de saúde pública nos países onde ocorrem as epidemias, visto que metade dos casos evolui com artrite crônica, persistente e incapacitante. Os dados na literatura sobre terapêuticas específicas nas diversas fases da artropatia ocasionada pela infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) são limitados, não existem estudos randomizados de qualidade que avaliem a eficácia das diferentes terapias. Há algumas poucas publicações sobre o tratamento das manifestações musculoesqueléticas da febre chikungunya, porém com importantes limitações metodológicas. Os dados atualmente disponíveis não permitem conclusões favoráveis ou contrárias a terapêuticas específicas, bem como uma adequada avaliação quanto à superioridade entre as diferentes medicações empregadas.

O objetivo deste trabalho foi elaborar recomendações para o tratamento da febre chikungunya no Brasil. Foi feita uma revisão da literatura com seleção de artigos baseados em evidência, nas bases de dados Medline, SciELO, PubMed e Embase e de resumos de anais de congressos, além da opinião dos especialistas para dar apoio às decisões tomadas para definir as recomendações. Para a definição do grau de concordância foi feita uma metodologia Delphi, em duas reuniões presenciais e várias rodadas de votação *on line*. Este artigo refere-se à parte 2 das Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Diagnóstico e Tratamento da Febre Chikungunya, que trata especificamente do tratamento.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment

A B S T R A C T

Chikungunya fever has become an important public health problem in countries where epidemics occur because half of the cases progress to chronic, persistent and debilitating arthritis. Literature data on specific therapies at the various phases of arthropathy caused by chikungunya virus (CHIKV) infection are limited, lacking quality randomized trials assessing the efficacies of different therapies. There are a few studies on the treatment of musculoskeletal manifestations of chikungunya fever, but these studies have important methodological limitations. The data currently available preclude conclusions favorable or contrary to specific therapies, or an adequate comparison between the different drugs used.

The objective of this study was to develop recommendations for the treatment of chikungunya fever in Brazil. A literature review was performed via evidence-based selection of articles in the databases Medline, SciELO, PubMed and Embase and conference proceedings abstracts, in addition to expert opinions to support decision-making in defining recommendations. The Delphi method was used to define the degrees of agreement in 2 face-to-face

meetings and several online voting rounds. This study is part 2 of the Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology (Sociedade Brasileira de Reumatologia-SBR) for the Diagnosis and Treatment of chikungunya fever and specifically addresses treatment.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os dados sobre terapêuticas específicas na artropatia por febre chikungunya são limitados, pois os estudos publicados apresentam amostras pequenas, grupos de comparação heterogêneos, variabilidade de posologia, tempo curto de seguimento e diferenças na metodologia. Não há ensaios randomizados de qualidade que permitam conclusões substanciais a respeito das diferentes medicações empregadas, apenas estudos abertos, série de casos e relatos de experiência no manejo da dor e da artrite durante as epidemias.

Em abril de 2016 foi iniciado o estudo multicêntrico Coorte ChikBrasil, que tem por objetivo conhecer o comportamento da febre chikungunya com manifestações articulares crônicas e obter dados para embasar futuras decisões terapêuticas no país. Até o momento, seis centros dos estados de Pernambuco (três), Paraíba (um), Ceará (um) e Sergipe (um) coletaram dados de 431 pacientes cujas análises ainda não foram publicadas.

Método

Para elaboração das recomendações foram criados três grupos de trabalho: um grupo central, um grupo de revisão da literatura e um para o painel de votação. O grupo central foi composto por cinco reumatologistas e teve como funções a definição e o envio das perguntas condutoras que serviram de base para a criação das recomendações, a coordenação e supervisão dos membros dos outros dois grupos, a condução dos painéis de votação e a redação do manuscrito. O grupo que fez a revisão da literatura foi composto de 20 reumatologistas e três fisioterapeutas. A busca por evidências foi feita nas bases de dados Medline, SciELO, PubMed e Embase e foram selecionados artigos relacionados ao diagnóstico e tratamento da febre chikungunya, além de resumos publicados em anais de congressos, em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola, até outubro de 2016. Esse grupo foi responsável por revisar as evidências encontradas e fornecer embasamento teórico para as recomendações finais.

A avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos encontrados foi feita com o risco de viés para ensaios clínicos de intervenção, usamos o Strobe (diretrizes para relatar estudos observacionais em epidemiologia) para análise crítica dos estudos observacionais com relação à presença ou ausência dos itens necessários na elaboração de um estudo observacional¹ e Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para qualidade metodológica.² Como a metanálise não foi possível, pela diversidade metodológica dos estudos encontrados, a avaliação foi feita pelo nível de evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford, 2011 (*Levels of Evidence*),³ levaram-se em consideração aspectos do Grade (*Grading of Recommendations*

Assessment, Developing and Evaluation),⁴ no qual, para cada evidência, é feita uma avaliação através de cinco domínios: risco de viés, consistência, precisão, resultados indiretos e viés de publicação. Essa avaliação resulta em quatro graus de qualidade de evidência (alta, moderada, baixa e muito baixa).

Devido à baixa qualidade das evidências encontradas, e até mesmo pela falta de evidências em algumas situações, também usamos os resultados das análises preliminares dos dados da Coorte ChikBrasil e a opinião dos especialistas do grupo para dar apoio às decisões tomadas para definir as recomendações.

Para compor o painel de votação, foram incluídos todos os componentes dos outros dois grupos, além de três clínicos gerais, um infectologista e um representante da gestão pública em saúde. Foram feitas duas reuniões presenciais para votação das recomendações (outubro e novembro), com a presença de mais de 90% dos componentes, em Recife-PE. Além da votação presencial, foram feitas várias rodadas de questionamentos, votações e correções via internet. Para a definição do grau de concordância, os participantes do painel de votação atribuíram uma nota de 0 (discordo totalmente) a 10 (concordo totalmente). A partir dessas notas foi calculada a média e o desvio padrão para cada recomendação.

Foram geradas 25 recomendações, divididas em três grupos temáticos: A. Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem; B. Situações especiais e C. Tratamento. Os dois primeiros temas estão publicados na Parte 1 das recomendações. No presente artigo estão incluídas as recomendações relacionadas ao tratamento, resumidas na [tabela 1](#).

Recomendações

C. Tratamento

C.1. Na fase aguda da febre chikungunya devem ser usados analgésicos comuns e/ou opioides fracos (em casos de dor intensa ou refratária), devem ser evitados AINEs e salicilatos. Os corticosteroides (CE) não são recomendados nessa fase para as manifestações musculoesqueléticas. Concordância: 9,31 (DP ± 0,8906). Grade: qualidade de evidência muito baixa.

Na fase aguda o objetivo principal é o alívio da dor musculoesquelética, que na maioria dos casos é intensa e incapacitante. Pode-se usar uma escala numérica verbal ou visual analógica (EVA) de dor de 0 a 10. Nestas recomendações consideramos dor intensa quando $EVA \geq 7$.

Em outros países onde ocorreram epidemias de febre chikungunya, o paracetamol foi o analgésico de escolha.⁵ A dipirona também pode ser usada nessa fase, não há no Brasil a preferência de um analgésico sobre o outro. Esses podem ser usados isoladamente ou intercalados, em suas doses habituais ([tabela 2](#)), de acordo com a intensidade dos

Tabela 1 – Resumo das recomendações para tratamento da febre chikungunya**C. Tratamento**

- C.1. Na fase aguda da febre chikungunya devem ser usados analgésicos comuns e/ou opioides fracos (em casos de dor intensa ou refratária), devem ser evitados AINEs e salicilatos. Os corticosteroides (CE) não são recomendados nessa fase para as manifestações musculoesqueléticas. Concordância: 9,31 (DP ± 0,8906). Grade: qualidade de evidência muito baixa.
- C.2. Na fase subaguda da febre chikungunya podem ser usados AINEs e/ou medicações adjuvantes para tratamento da dor (anticonvulsivantes ou antidepressivos) nos casos refratários a analgésicos/opioides. Nos pacientes com dor musculoesquelética moderada a intensa ou naqueles com contraindicações ao uso dessas medicações, é recomendado o uso de prednisona ou prednisolona, na dose de até 20 mg/dia, deve a redução ser feita de modo lento e gradual, de acordo com a resposta do paciente. Concordância: 9,24 (DP ± 1,057). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.3. Na fase crônica da febre chikungunya, é recomendado o uso de analgésicos para alívio sintomático. Os opioides fracos (codeína e tramadol) podem ser usados nos sintomas algícos refratários ou intensos (EVA ≥ 7). Concordância: 9,57 (DP ± 0,741). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.4. Na fase crônica da febre chikungunya são recomendados os AINEs, devem-se observar o contexto clínico, as contraindicações e a resposta terapêutica. Concordância: 8,97 (DP ± 1,679). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.5. Na fase crônica da febre chikungunya, o corticosteroide por via oral pode ser usado para as queixas musculoesqueléticas e neuropáticas, são recomendadas doses baixas (5 a 20 mg/dia de prednisona ou prednisolona). O tempo de uso pode variar de seis a oito semanas, deve a retirada ser lenta e gradual, devido ao risco de recidiva dos sintomas articulares. Concordância: 9,24 (DP ± 1,154). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.6. Na fase crônica da febre chikungunya pode ser usado antimalárico, preferencialmente hidroxicloroquina, no tratamento dos sintomas articulares, de forma isolada ou em associação com MTX ou SSZ. Concordância: 9,21 (DP ± 1,166). Grade: qualidade de evidência baixa.
- C.7. Em pacientes com febre chikungunya que evoluem para a fase crônica e apresentam quadro articular inflamatório na dificuldade da retirada do CE, sugerimos preferencialmente MTX, nas doses de 10 a 25 mg/semana. Concordância: 9,43 (DP ± 0,858). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.8. Na fase crônica da febre chikungunya pode ser usada a sulfassalazina, na dose de 2 a 3 g/dia, isolada ou em associação, especialmente em pacientes com contraindicação ou falha ao MTX. Concordância: 8,77 (DP ± 1,794). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.9. Terapia biológica pode ser prescrita após avaliação do reumatologista em pacientes com quadro articular inflamatório crônico pós-infecção pelo CHIKV, refratário ao uso de CE e DMCDs, de acordo com as recomendações usadas para o tratamento da AR ou EpA. Concordância: 8,97 (DP ± 1,267). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.10. Durante a fase aguda, nos pacientes em terapia biológica para sua doença de base, recomenda-se a suspensão da medicação. No entanto, nas fases subaguda e crônica o tratamento pode ser mantido. Concordância: 8,97 (DP ± 1,884). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.
- C.11. São recomendadas intervenções de reabilitação em todas as fases da febre chikungunya como medida não farmacológica complementar. Na fase aguda são indicadas condutas analgésicas e anti-inflamatórias, deve ser evitado o uso de calor; adicionalmente devem ser recomendadas educação do paciente, orientações posturais e terapia manual, além de exercícios de leve intensidade. Nas fases subaguda e crônica, manter recomendações anteriores, pode ser incluído calor, além de exercícios ativos livres, resistidos, proprioceptivos e aeróbicos, alongamento, terapia manual e fisioterapia aquática. Concordância: 9,43 (DP ± 0,935). Grade: qualidade da evidência muito baixa.

sintomas e a resposta clínica.^{6,7} Nos casos de dor intensa ou refratária ao uso de analgésicos comuns, podem ser usados os opioides fracos, como tramadol e codeína^{6,7} (tabela 2).

Devido à dificuldade de diagnóstico diferencial entre febre chikungunya e dengue na fase aguda, os AINEs devem ser evitados nas duas primeiras semanas da doença, pelo risco de sangramento. Ainda, uma vez que o uso de salicilatos em quadros virais agudos pode levar à síndrome de Reye, esses também devem ser evitados nessa fase.^{6,7}

Nos casos em que a dor apresente características neuropáticas (dor em queimação e/ou latejante, fisgada ou sensação de choque, agulhadas, frio ou formigamento), pode-se fazer uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina) nas doses recomendadas (tabela 2).^{8,9}

Lembramos que essa estratificação em fases de doença é, em grande parte, didática. A tomada de decisão deve ser caso a caso. Apesar de os AINEs não serem recomendados na fase aguda da febre chikungunya pelo risco de complicações hemorrágicas, em caso de necessidade podem ser usados após o sétimo dia, desde que o diagnóstico de dengue seja excluído. É importante, nesses casos, levar em consideração a presença de comorbidades e dos possíveis eventos adversos pelo uso

dos AINEs, principalmente na população acima de 60 anos (opinião do especialista).

Apesar de ter sido demonstrada a inibição da infecção celular do CHIKV *in vitro* pela cloroquina,¹⁰ na fase aguda os antimaláricos não foram capazes de produzir melhoria da dor ou reduzir a carga viral,¹¹ não são, portanto, recomendados nessa fase.

Uma vez que não existem evidências de benefícios em longo prazo, além do risco de rebote da artrite e tenossinovite após retirada,⁵ não se recomenda o uso dos corticoides (CE) nessa fase.

Não existem evidências suficientes disponíveis sobre a segurança ou eficácia do tratamento das manifestações graves da febre chikungunya (neurológicas, cardíacas, oculares ou vasculite cutânea) na fase aguda. Esses casos podem se beneficiar com o uso de CE em doses mais elevadas, porém sob avaliação criteriosa do especialista.

Pacientes que apresentam formas típicas durante a fase aguda, sem sinais de gravidade, podem ser acompanhados ambulatorialmente em unidades básicas de saúde (UBS). Nesses casos não há necessidade de acompanhamento diário e os pacientes devem ser orientados a retornar à unidade de saúde no caso de persistência da febre por mais de cinco dias ou

Tabela 2 – Medicamentos usados para tratamento da febre chikungunya: doses, monitoração e cuidados

Medicamento	Dose	Monitoração e cuidados
Paracetamol	60 mg/kg/dia, não ultrapassar 4 g/dia, VO, quatro vezes ao dia	Atenção deve ser dada ao risco aumentado de hepatite pela associação de viremia, interações medicamentosas e comorbidades (doença hepática, renal ou alcoolismo) com doses elevadas de paracetamol.
Dipirona Tramadol	1 g, VO, quatro vezes ao dia. 50 mg a 100 mg, VO, duas a quatro vezes ao dia	Avaliar função renal e hepática, principalmente em idosos. Em pacientes acima de 65 anos iniciar com a menor dose; acima de 75 anos não exceder 300 mg/dia. Risco de depressão respiratória em idosos.
Paracetamol + Codeína	500 mg + 30 mg, VO, duas a quatro vezes ao dia	Avaliar hepatotoxicidade.
AINEs	A depender do composto escolhido	Usar a menor dose pelo menor tempo possível Nunca usar dois AINEs combinados Avaliar fatores de risco: Idade > 65 anos, história prévia de úlcera, HAS, doença renal, uso de CE, anticoagulantes, asma e tabagismo
Amitriptilina	25 a 50 mg/dia, VO	Monitorar pressão arterial, edema periférico e função renal Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular, diabetes mellitus, mania, insuficiência renal ou hepática, disfunção tireoideana ou epilepsia. Deve ser retirada gradualmente.
Gabapentina	300 mg, 2 a 3 vezes ao dia, VO	Em crianças abaixo de 3 a 12 anos existe o risco de eventos adversos neuropsiquiátricos (labilidade emocional, hostilidade, desordens do pensamento e hipercinesia). Deve ser retirada gradualmente.
Pregabalina	50 a 150 mg, 2 a 4 vezes ao dia, VO	Usar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e renal. Monitorar plaquetopenia e sintomas de dependência. Deve ser retirada gradualmente.
Prednisona/ Prednisolona	5 a 20 mg/dia, preferencialmente dose única pela manhã. Doses mais elevadas podem ser usadas em casos graves	Avaliar presença de fatores de risco para osteoporose, glaucoma (história familiar), diabetes mellitus Monitorar pressão arterial, glicemia de jejum
Antimaláricos	5,0 mg/kg de HCQ e 3 mg/kg de cloroquina, VO, uma vez ao dia	Com fatores de risco para toxicidade retiniana ^a : avaliação oftalmológica prévia; reavaliação anual Sem fatores de risco: não há necessidade de avaliação prévia; reavaliação anual após 5 anos de tratamento
Metotrexate	10 a 25 mg/semana, VO ou SC	Hemograma, transaminases e função renal antes do início do tratamento e a cada três meses. Potencialmente teratogênico. O uso de ácido fólico (5 mg, VO, uma vez por semana, no dia seguinte do MTX), reduz o risco de eventos adversos. Risco de toxicidade pulmonar.
Sulfassalazina	1 a 2 g/dia, VO	Hemograma, transaminases e função renal antes do início do tratamento e a cada três meses. Pode causar coloração alaranjada da urina ou da pele
Anti-TNFs	Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe	Triagem – as mesmas recomendações dos protocolos vigentes para AR e EpA. Atenção a sintomas respiratórios – risco de reativação de tuberculose latente.

AINE, anti-inflamatório não esteroide; AR, artrite reumatoide; EpA, espondiloartrites; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IV, intravenoso; SC, subcutâneo; VO, via oral.

^a Dose > 5 mg/kg/dia; duração do tratamento; doença ocular prévia; doença renal; doença hepática; uso de tamoxifeno; idade avançada (risco de aparecimento de outras doenças oculares ligadas à idade e que podem dificultar a avaliação de toxicidade)

aparecimento de sinais de gravidade ou complicações.⁶ Além do tratamento medicamentoso para alívio da dor deve ser orientada hidratação adequada, uso de compressas geladas para reduzir a dor articular (evitar compressas quentes). Os pacientes de grupo de risco (gestantes, pacientes com comorbidades, idosos e menores de dois anos, exceto neonatos) também podem ser acompanhados na UBS durante a fase aguda, mas necessitam de observação diferenciada pelo risco de desenvolvimento das formas graves da doença; devem ser acompanhados diariamente até a queda da febre e ausência de sinais de gravidade.

Os casos com sinais de gravidade (acometimento neurológico, instabilidade hemodinâmica, dispneia, dor torácica, vômitos persistentes, sangramento de mucosas e descompensação de doença de base) ou que apresentem critérios de internação (neonatos) devem ser acompanhados em unidades com leitos de internação.

Importante orientar os casos suspeitos a adotar medidas de proteção antiveterial individual (mosquiteiro, repelente, roupa de manga comprida e calça) para quebrar a cadeia de transmissão, além das ações que devem ser implantadas na residência para impedir a proliferação do mosquito.⁵

Os casos nos quais a febre persiste por mais de cinco dias, nos quais existe dúvida diagnóstica ou quando ocorre evolução para forma subaguda/crônica devem ser encamiñados para o nível secundário.

C.2. Na fase subaguda da febre chikungunya podem ser usados AINEs e/ou medicações adjuvantes para tratamento da dor (anticonvulsivantes ou antidepressivos) nos casos refratários a analgésicos/opioides. Nos pacientes com dor musculoesquelética moderada a intensa ou naqueles com contraindicações ao uso dessas medicações, é recomendado o uso de prednisona ou prednisolona, na dose de até 20 mg/dia, deve a redução ser feita de modo lento e gradual, de acordo com a resposta do paciente. Concordância: 9,24 (DP ± 1,057). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

Na fase subaguda, os AINEs podem ser usados no tratamento dos sintomas refratários a analgésicos, não há superioridade de efetividade de uma classe em relação à outra, deve a escolha ser feita baseada na experiência do médico e nas condições clínicas do paciente. Rosario et al.¹² avaliaram 514 pacientes com tempo médio de doença de 2,5 meses e a maioria (89%) apresentou uma boa resposta ao uso de AINEs (naproxeno, celecoxibe ou etoricoxibe). A efetividade do tratamento com AINE deve ser reavaliada após sete a dez dias de uso. No caso de resposta inadequada após o décimo dia de uso, sugere-se a troca de classe do AINE. Se bem tolerado e efetivo, o AINE pode ser mantido por várias semanas, deve a redução ser lenta e gradual a depender a resposta clínica.⁵

Apesar de haver uma concordância entre os vários estudos sobre a efetividade do CE no tratamento da dor na febre chikungunya após a falha a analgésicos e AINE, ainda não existe um consenso sobre qual seria a dose e o tempo ideais de uso. A diretriz francesa recomenda o uso de prednisona 10 mg/dia por cinco dias e retirada ao longo de 10 dias para casos moderados; para casos graves, 0,5 mg/kg/dia por cinco dias e redução da dose em 10 dias.⁵ No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda 0,5 mg/kg/dia (dose máxima 40 mg/dia), até a resolução dos sintomas, com retirada gradual, mas sem ultrapassar três semanas de tratamento.^{6,7}

Resultados preliminares da Coorte Chikbrasil demonstram que o uso do corticoide na fase subaguda levou a uma melhoria clínica considerável, mais significativa com doses acima de 10 mg/dia; no entanto, não houve benefício adicional com o uso de mais de 20 mg/d de prednisona. Desse modo, recomendamos o uso de doses mais baixas (5 a 20 mg/dia) de prednisona ou prednisolona, com redução lenta e progressiva, de acordo com a resolução dos sintomas articulares (dados não publicados). Importante salientar a necessidade de orientar os pacientes sobre os riscos do uso indiscriminado de CE por tempo prolongado, principalmente nos casos que apresentam doenças crônicas como HAS, DM, glaucoma e obesidade (opinião do especialista).

Infiltrações de quadros articulares, periarticulares e de síndromes compressivas podem ser feitas nessa fase.⁵

As evidências existentes sobre o uso de antimaláricos na fase subaguda dos sintomas refratários a analgésicos são escassas e apontam para uma resposta clínica pouco significativa. Um estudo indiano comparou um grupo de pacientes com tempo de doença mínimo de 30 dias (tempo médio de nove semanas) com cloroquina (250 mg/dia) com outro grupo

com meloxicam (7,5 mg/dia) durante 24 semanas. Embora a resposta tenha sido numericamente melhor no grupo com cloroquina, não houve diferença estatisticamente significativa na melhoria da escala visual analógica de dor e número de articulações dolorosas.¹³

Outro estudo, também da Índia, comparou quatro grupos de tratamento em pacientes acompanhados durante a fase subaguda, por seis semanas: Grupo A (aceclofenaco, 200 mg/dia); Grupo B (aceclofenaco + hidroxicloroquina 400 mg/dia); Grupo C (aceclofenaco + prednisolona 10 mg/dia) e Grupo D (aceclofenaco + hidroxicloroquina + prednisolona). Todos os grupos apresentaram melhoria na escala analógica de dor, porém houve uma diferença maior favorável aos grupos que usaram CE (grupos C e D).¹⁴

Interessante observar que, apesar de não ser o objetivo primário do estudo, os autores concluem que o acréscimo de hidroxicloroquina (HCQ) não trouxe benefício ao tratamento e os dois grupos que usaram corticoide tiveram melhores resultados nas primeiras semanas. Os dados preliminares da Coorte Chikbrasil apresentam resultados semelhantes com relação ao uso da HCQ na fase subaguda, sua resposta foi mais satisfatória nos grupos que usaram CE associado (dados não publicados).

Apesar de as evidências referentes à HCQ não serem suficientes para uma recomendação de uso formal na fase subaguda, a experiência dos especialistas integrantes do grupo brasileiro sugere que pode haver um efeito benéfico, particularmente como droga poupadora de corticoide. Desse modo, recomendamos o uso de antimaláricos nessa fase, a critério clínico (opinião do especialista).

Antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes são opções para casos que apresentam características de dor neuropática,⁹ podem ser associados com analgésicos comuns se for necessária analgesia mais efetiva. O regime terapêutico deve ser aquele da menor dose, pelo menor tempo possível, para obtenção do melhor custo-benefício e redução do risco de possíveis eventos adversos⁵ (tabela 2). Não existem estudos controlados que avaliem a resposta ao uso desses medicamentos na dor neuropática na febre chikungunya.

C.3. Na fase crônica da febre chikungunya é recomendado o uso de analgésicos para alívio sintomático. Os opioides fracos (codeína e tramadol) podem ser usados nos sintomas algícos refratários ou intensos. Concordância: 9,57 (DP ± 0,741). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

C.4. Na fase crônica da febre chikungunya são recomendados os AINEs, se foram observados o contexto clínico, as contraindicações e a resposta terapêutica. Concordância: 8,97 (DP ± 1,679). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

Nos pacientes que persistem com dor musculoesquelética localizada ou difusa, sem sinais inflamatórios, além de três meses de doença, a recomendação é usar analgésicos simples ou opioides fracos, a depender da intensidade da dor,¹⁵ nas mesmas doses recomendadas para a fase aguda ou subaguda.

Estudos longitudinais têm demonstrado elevado uso de analgésicos na fase crônica: 72% após 36 meses¹⁶ e 93% após 15 meses da febre chikungunya.¹⁷ No entanto, apenas 34% dos pacientes demonstram estar satisfeitos com essa abordagem farmacológica.¹⁷ O tratamento pode ser

aprimorado pela combinação dos analgésicos a AINEs, terapias anti-inflamatórias locais (infiltração articular ou peritendínea) e fisioterapia, com efetividade terapêutica mantida por médio prazo (semanas).⁵

Embora alguns estudos demonstrem uma boa resposta clínica com o uso isolado do AINE,^{9,12} esses são retrospectivos e não foram desenhados para avaliar esse desfecho. No entanto, na prática clínica os AINEs podem ser usados em qualquer paciente com febre chikungunya que apresente dor refratária ou intolerância ao uso de analgésicos simples e opioides, independentemente dos sintomas serem relacionados com manifestações inflamatórias.

No estudo de Rosario *et al.*,¹² apesar de 89% dos pacientes terem referido uma resposta satisfatória na melhoria da dor com o uso de AINE, 72% deles necessitaram do uso de CE posteriormente.¹² Sissoko *et al.* destacaram em seu estudo que somente 1/3 dos pacientes que usavam combinação de analgésicos e AINEs após 15 meses de tratamento da febre chikungunya relatou resposta satisfatória.¹⁷

Os casos que evoluem para a forma subaguda e crônica necessitam de uma avaliação mais criteriosa do ponto de vista musculoesquelético, que deve ser feita pelo reumatologista, pode o acompanhamento ser feito pelo clínico geral. O exame físico deve ser direcionado para o envolvimento articular e periarticular; o comprometimento de tendões deve ser minuciosamente pesquisado. Avaliar outras manifestações associadas: inapetência, sono não reparador, comprometimento laboral e de atividades diárias, urgência e incontinência urinária, alterações do humor e depressão.

C.5. Na fase crônica da febre chikungunya, o corticosteroide por via oral pode ser usado para as queixas musculoesqueléticas e neuropáticas, são recomendadas doses baixas (5 a 20 mg/dia de prednisona ou prednisolona). O tempo de uso pode variar de seis a oito semanas, deve a retirada ser lenta e gradual pelo risco de recidiva dos sintomas articulares. Concordância: 9,24 (DP ± 1,154). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

A maior parte dos pacientes (em torno de 70%) com sintomas crônicos associados à febre chikungunya usa CE por via oral, com bons índices de resposta clínica^{12,16-18} e altos níveis de satisfação.¹⁷ No entanto, apesar de estar bem estabelecida a eficácia do uso do CE nessa fase, as evidências existentes são controversas sobre qual seria a dose e tempo de uso ideais.

No estudo de coorte da República Dominicana foram usadas doses baixas de prednisona/prednisolona (5-7,5 mg/dia) ou deflazacorte (6 mg/d), com excelente resposta clínica após 6-8 semanas.¹²

A diretriz francesa recomenda que deve ser usado CE em dose baixa (10 mg/dia) por até cinco dias e redução gradual até o décimo dia, deve ser usado com moderação após falha ao tratamento inicial dos sintomas musculoesqueléticos (tenossinovite/poliartralgia edematosa distal e neuropatia compressiva), é sugerido o uso de AINE após a retirada com o objetivo de evitar a piora clínica.^{5,18}

No Brasil, o protocolo de manejo clínico da febre chikungunya do MS recomenda o uso de prednisona 0,5 mg/kg/dia (dose máxima de 40 mg/dia), por um período máximo de três semanas; acima desse tempo, na ausência de resposta, deve ser considerada associação de opioides com suspensão ou não

do corticoide, a depender da resposta clínica e da ausência de eventos adversos.^{6,7}

Os pacientes participantes da Coorte Chikbrasil receberam prescrição de prednisona em 64% dos casos, com dose média de 15 mg/dia. Na primeira consulta de retorno (média de quatro semanas após a inicial), os pacientes que receberam CE tiveram uma melhoria mais significativa na avaliação geral, número de articulações dolorosas e edemaciadas e, assim como foi observado na análise da fase subaguda, quem usou dose maior ou igual a 10 mg/dia apresentou melhor resposta. No entanto, quando foi analisada a melhoria desses mesmos parâmetros na comparação da dose de 10 mg com doses mais elevadas, não foi observada diferença significativa (dados não publicados).

Um ponto importante levantado na discussão foi a recidiva dos sintomas articulares naqueles pacientes que retiraram o corticoide rapidamente após a melhoria clínica (opinião do especialista). Desse modo, nossa recomendação é que sejam usadas doses entre 10 e 20 mg/dia, por seis a oito semanas, com retirada lenta e gradual, a depender da resposta clínica. Nos casos em que não seja possível a retirada do CE após esse período, deve-se passar para a segunda etapa de tratamento da fase crônica, introduzir o metotrexate e/ou HCQ (recomendações C6 e C7). Também foi observada pelos especialistas melhoria dos sintomas de dor neuropática com o uso do CE por via oral, pode ser usado isoladamente ou em associação aos antidepressivos ou anticonvulsivantes.

Em pacientes com diagnóstico de DM, HAS de difícil controle, passado de fratura por osteoporose documentada, transtorno de humor bipolar, insuficiência renal crônica em diálise, síndrome de Cushing, obesidade grau III, arritmias e coronariopatias deve ser levada em consideração a relação risco/benefício do uso do CE. Na opção pelo seu uso, deve ser usada a menor dose pelo menor tempo possível, com vigilância clínico-laboratorial rigorosa (opinião do especialista).

Infiltração intra-articular ou peritendínea também pode ser usada como abordagem terapêutica nessa fase, com bons resultados.⁵

C.6. Na fase crônica da febre chikungunya pode ser usado anti-malárico, preferencialmente hidroxiquina, no tratamento dos sintomas articulares, de forma isolada ou em associação com MTX ou SSZ. Concordância: 9,21 (DP ± 1,166). Grade: qualidade de evidência baixa.

Assim como nas fases aguda e subaguda, o tratamento com antimaláricos na fase crônica carece de evidências consistentes e talvez seja a questão terapêutica de maior controvérsia.

Ravindran *et al.*¹⁹ avaliaram pacientes em uso de HCQ 200 mg/dia e com doença ativa, definida por pelo menos três articulações edemaciadas, seis articulações dolorosas e velocidade de sedimentação das hemácias (VSH) > 28 mm/1^a hora. Esses foram randomizados em dois grupos: 37 pacientes permaneceram com HCQ em monoterapia (dose aprimorada para 400 mg/dia) e 35 passaram a receber um esquema combinado de HCQ, metotrexate (MTX, 15 mg/semana) e sulfassalazina (SSZ, 1 g/dia). Após 24 semanas, o grupo que usou a terapia combinada apresentou melhoria significativa em todos os parâmetros de atividade de doença. Salienta-se que neste estudo a amostra foi pequena e os pacientes foram randomizados para a comparação entre uso isolado de HCQ

e terapia combinada HCQ-MTX-SSZ a partir de um grupo que já apresentara falha terapêutica com a HCQ.

Chopra et al.¹³ fizeram estudo randomizado com duração de 24 semanas, em que os pacientes foram alocados para tratamento com meloxicam (7,5 mg/dia) ou cloroquina (250 mg/dia). No fim do tempo de acompanhamento foi observada melhoria geral da dor por EVA, número de articulações dolorosas e edemaciadas, função articular e VHS nos dois grupos. Embora tenha sido numericamente maior no grupo da cloroquina, não houve diferença entre os grupos. Esses resultados sugerem que em um paciente com contraindicação para o uso de AINE, o uso do antimalárico poderia ser uma opção efetiva no tratamento da dor articular crônica da febre chikungunya.

Outro estudo randomizado²⁰ teve como objetivo avaliar a eficácia de cloroquina (150 mg/dia) na melhoria da dor em paciente com febre chikungunya, comparado com paracetamol (500 mg/dia), e envolveu 86 pacientes, demonstrou um benefício no alívio da dor em favor da cloroquina, com diferença estatisticamente significativa para dor classificada como leve a moderada. No entanto, o seguimento se limitou a oito dias e ambos os grupos usaram baixas doses.

As séries de casos publicadas apresentam resultados controversos. A primeira delas, publicada em 1984,²¹ avaliou dez pacientes com artrite por febre chikungunya tratados com cloroquina por 20 semanas e observou uma melhoria no índice articular de Ritchie, rigidez matinal, avaliação geral do médico e do paciente. Na coorte das Ilhas Reunion apenas 18% dos pacientes receberam HCQ e não obtiveram resposta adequada para os sintomas articulares difusos, sem informação sobre o tempo de uso.¹⁸

Os protocolos de tratamento da febre chikungunya existentes também não apresentam uma uniformidade com relação ao uso dos antimaláricos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso de HCQ (200 mg/dia) ou cloroquina (300 mg/dia) por quatro semanas, quando a artralgia é refratária a outros medicamentos.⁸ A diretriz francesa não validou o uso de HCQ em pacientes com febre chikungunya e sintomas crônicos, considerou-a como de indicação restrita em casos isolados, quando existe contraindicação para uso de metotrexate ou sulfassalazina.⁵ O MS do Brasil recomenda HCQ na fase crônica da febre chikungunya, na dose máxima de 600 mg/dia por seis semanas, pode ser associada a analgésicos em casos de persistência de dor leve a moderada.^{6,7}

Na Coorte Chikbrasil, a HCQ (400 mg/dia) foi prescrita em 47,1% dos casos, foi observada na primeira consulta subsequente, após uma média de quatro semanas, melhoria mais evidente do número de articulações dolorosas e edemaciadas comparado com aqueles que não fizeram uso, embora sem significância estatística (dados não publicados). Desse modo, recomendamos o uso dos antimaláricos, particularmente da HCQ, no tratamento da fase crônica da febre chikungunya, para casos leves a moderados. Além dos efeitos conhecidos no controle da dor e da inflamação articular²² e potencial ação antiviral,²³ a HCQ é uma medicação de mais fácil manuseio para o clínico geral quando comparada com o MTX.

Classicamente, a dose diária recomendada de HCQ é 6,5 mg/kg/dia, leva-se em consideração o peso ideal, e não o peso real do paciente, para reduzir o risco de toxicidade.²⁴ No entanto, um estudo mais recente, que calculou a dose

com o peso real, demonstrou que doses acima de 5 mg/kg/dia aumentam o risco de toxicidade retiniana em 10% após 10 anos, chega a 40% em 20 anos.²⁵ Por esse motivo, as novas recomendações da Academia Americana de Oftalmologia (2016) indicam doses menores (5 mg/kg/dia, máximo de 400 mg/dia) e o uso do peso real para reduzir o risco de toxicidade ocular (tabela 2).²⁶

C.7. Em pacientes com febre chikungunya que evoluem para a fase crônica e apresentam quadro articular inflamatório na dificuldade da retirada do CE, sugerimos preferencialmente MTX, nas doses de 10 a 25 mg/semana. Concordância: 9,43 (DP ± 0,858). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

Muitos estudos longitudinais de acompanhamento de pacientes na fase crônica da febre chikungunya incluem o MTX no manejo dos sintomas articulares, embora a maioria deles seja de estudos abertos não controlados ou séries de casos.

Ravindran et al.¹⁹ fizeram um estudo aberto, não controlado, que incluiu pacientes com mais de um ano de artrite pós-infecção pelo CHIKV, que apresentavam falha ao uso isolado de HCQ. Após 24 meses de acompanhamento, o grupo no qual foram acrescentados MTX (15 mg/sem) e SSZ (1 g/dia) à HCQ obteve melhor resposta clínica do que aqueles que continuaram com a HCQ isoladamente. Um outro estudo não controlado avaliou por 16 semanas a combinação de MTX (15 mg/sem) e HCQ em 149 pacientes com mais de três meses de sintomas articulares pós-infecção pelo CHIKV. Após esse período, 48,9% dos pacientes apresentaram melhoria de pelo menos 20% no número de articulações dolorosas e edemaciadas, associado a melhoria em pelo menos três de cinco parâmetros: (1) avaliação do paciente, (2) avaliação do médico, (3) escala de dor, (4) questionário de incapacidade e (5) reagentes de fase aguda.²⁷

Nas Ilhas Reunion, dos 159 pacientes que desenvolveram doença reumática estabelecida pós-infecção pelo CHIKV, 77% receberam MTX (dose média semanal de 15 mg). Após um período médio de 25 meses, houve resposta positiva ao MTX em 75% dos casos.¹⁸

Na coorte da República Dominicana, cinco pacientes (0,97%) necessitaram de uso de MTX (12,5-15 mg/sem), que foi acrescentado quando houve dificuldade com a redução da dose do CE, foi usado por, no máximo, três meses.¹²

Na Martinica, 27 pacientes que apresentaram artropatia crônica ocasionada pela febre chikungunya (sem diagnóstico reumatológico prévio) receberam MTX (dose média de 21 mg/sem), com boa resposta em 21 casos (77,7%) e tempo médio de acompanhamento de seis meses.¹⁵

No Brasil, o protocolo do MS recomenda o uso do MTX apenas após a falha terapêutica com HCQ e SSZ (2 g/dia), pelo mínimo de seis semanas, com persistência de dor moderada e intensa (EVA ≥ 4).^{6,7} O consenso francês, por sua vez, coloca o MTX como droga de primeira escolha no tratamento da doença articular inflamatória crônica (DAIC) pós-infecção pelo CHIKV, devem-se seguir as mesmas recomendações usadas para o tratamento da AR ou artrite indiferenciada.^{5,28}

Na Coorte Chikbrasil, 5,8% dos 431 pacientes receberam prescrição de MTX, ainda na consulta de inclusão no estudo, na dose média de 13 mg/semana. Nesse grupo, todos os pacientes apresentavam artrite e artralgia após uma média

de 13 semanas de doença, com uma EVA para dor que variou de moderada a intensa em 88% dos casos. Interessante observar que o MTX foi iniciado em 56% de pacientes que não haviam feito uso prévio de HCQ ou CE, a decisão foi baseada na gravidade das manifestações articulares.

Na primeira avaliação feita em média após quatro semanas da prescrição houve melhoria na EVA geral, no número de articulações dolorosas e edemaciadas. No entanto, o tempo de acompanhamento desses pacientes ainda é pequeno, o que não permite que possamos tirar maiores conclusões sobre a eficácia do MTX em longo prazo em pacientes com febre chikungunya.

Desse modo, nossa recomendação é que o MTX seja iniciado nos pacientes com febre chikungunya na fase crônica e persistência dos sintomas articulares ou diante da dificuldade de retirada do CE (após seis a oito semanas de uso), na dose inicial mínima de 10 mg/semana, deve a reavaliação de tratamento ser feita a cada quatro semanas, com aumento gradual da dose até o máximo de 25 mg/semana em caso de resposta parcial. A avaliação inicial para prescrição e a monitoração de eventos adversos com o MTX podem ser visualizadas na [tabela 2](#).

Não existe um consenso nos diversos estudos sobre qual seria o tempo ideal em que o MTX deve ser usado na fase crônica da febre chikungunya ou quando deve ser interrompido. Em nossa experiência observamos que um tempo de uso mínimo de três meses pode levar à remissão completa dos sintomas, sem recaídas após a retirada (opinião do especialista).

Não há estudos que envolvam a leflunomida no tratamento da artropatia crônica por febre chikungunya. As diretrizes francesas indicam seu uso de acordo com as recomendações para tratamento de AR, após falha ao uso do MTX, porém não existem evidências que apoiem essa recomendação.⁵ Existe um relato de caso isolado que descreve melhoria dos sintomas articulares subagudos e crônicos com o uso de colchicina 0,6mg 2x dia (por seis meses), após falha do celecoxibe.²⁹

Pacientes com tempo de doença de mais de seis semanas, com quadro de artrite/tenossinovite persistente ou aparecimento de erosões ósseas, que necessitam de tratamento imunossupressor, devem ser acompanhados pelo reumatologista.

C.8. Na fase crônica da febre chikungunya pode ser usada a sulfasalazina, na dose de 2 a 3 g/dia, isolada ou em associação, especialmente em pacientes com contraindicação ou falha ao MTX. Concordância: 8,77 (DP ± 1,794). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

Existem poucos estudos que avaliam o uso de SSZ na fase crônica da febre chikungunya, todos do tipo série de casos e sem uma descrição detalhada sobre a eficácia.

O estudo de Ravindran *et al.*¹⁹ demonstrou uma boa resposta em apenas 12,5% de 16 pacientes que usaram SSZ como monoterapia na fase crônica da febre chikungunya. Quando associado a MTX, a resposta aumentou para 71,4%. Ressalta-se que todos os casos incluídos já tinham feito uso de HCQ (200 mg/d) e AINE.

Bouquillard *et al.*³⁰ relataram o uso dessa medicação em três pacientes de 21 que evoluíram com progressão para AR (pelos critérios do ACR) após infecção pelo CHIKV. Apesar de

não haver descrição detalhada em relação à resposta, houve progressão radiográfica na maior parte dos pacientes a despeito do uso de drogas modificadores curso da doença (DMCD), grupo ao qual pertencem a HCQ, MTX e SSZ.

A diretriz francesa sugere o uso da SSZ como medicamento de segunda linha para tratamento da febre chikungunya.⁵ Já o protocolo do MS do Brasil recomenda o uso da SSZ como DMCD de primeira linha, antes do MTX.^{6,7}

Na Coorte Chikbrasil a SSZ foi prescrita para apenas quatro pacientes (0,9% dos casos). Desses, três apresentavam cervicálgia e lombalgia de características inflamatórias, o que pode ter influenciado a escolha da SSZ em vez do MTX, porém não temos dados suficientes para afirmar que, nesses casos, a SSZ possa ser a melhor opção (opinião do especialista).

Nossa recomendação é que a SSZ pode ser usada como uma opção nos casos nos quais existe falha ou contraindicação ao uso do MTX, nas doses de 1 a 2 g/dia, ou ainda de acordo com a opinião e experiência clínica do prescritor. Cuidados de prescrição e recomendações de monitoração para SSZ estão resumidos na [tabela 2](#).

C.9. Terapia biológica pode ser prescrita após avaliação do reumatologista em pacientes com quadro articular inflamatório crônico pós-infecção pelo CHIKV, refratário ao uso de CE e DMCDs, de acordo com as recomendações usadas para o tratamento da AR ou EpA. Concordância: 8,97 (DP ± 1,267). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

A terapia biológica, também conhecida como DMCD biológica (DMCDB), é considerada o grande avanço da última década no tratamento das doenças inflamatórias crônicas como AR, EpAs e doença inflamatória intestinal (DII). Os inibidores de fator de necrose tumoral (anti-TNF), primeira classe de DMCDB a ser usada na prática clínica reumatológica, tem sido uma opção terapêutica segura e eficaz no controle da atividade da doença, na progressão radiográfica e no comprometimento funcional tanto da AR quanto da espondilite anquilosante (EA) e da artrite psoriásica (APso).³¹⁻³³

Existem alguns relatos de uso de anti-TNF em pacientes com sintomas articulares crônicos de febre chikungunya. Na coorte da Martinica, seis pacientes (23,3%) precisaram usar anti-TNF após falha ao MTX, HCQ e CE, com boa resposta articular e sem eventos adversos. A eficácia foi a esperada de acordo com os sintomas para o qual foram usados.¹⁵ Na coorte das Ilhas Reunion, após seis anos de acompanhamento, foi prescrito anti-TNF em 12 (12,8%) dos 94 pacientes que desenvolveram doença reumática estabelecida após a febre chikungunya, após falha ao MTX.¹⁸ A diretriz francesa recomenda o uso de terapia biológica nos casos que evoluíram como AR ou EpA, após a falha do tratamento com DMCDs, devem ser tomados os mesmos cuidados e seguidas as mesmas recomendações de prescrição indicados para cada doença em particular.⁵

Importante salientar que apesar de a infecção pelo CHIKV ter um comportamento semelhante ao da AR ou EA, trata-se de outra doença. O racional para o uso dos imunobiológicos na febre chikungunya foi extrapolado a partir da experiência na AR e EpAs e assim como o MTX e a SSZ esses fármacos não foram avaliados em ensaios clínicos para o uso em pacientes com infecção crônica pelo CHIKV.

Nossa recomendação é que, em caso de manutenção de atividade inflamatória articular mesmo após uso de CE, HCQ, MTX e SSZ, os anti-TNFs podem ser prescritos, exclusivamente pelo reumatologista, após avaliação clínica criteriosa, levam-se em consideração o custo e a possibilidade de acesso do paciente ao medicamento. Até o presente momento os anti-TNFs só são liberados pela rede pública para AR, EA, APso, DII e artrite idiopática juvenil.

C.10. Durante a fase aguda, nos pacientes em uso de DMCDs ou terapia biológica para tratamento de sua doença de base, recomenda-se a suspensão da medicação. No entanto, nas fases subaguda e crônica o tratamento pode ser mantido. Concordância: 8,97 (DP \pm 1,884). Grade: qualidade de evidência baixa a muito baixa.

Os dados existentes sobre a febre chikungunya em pacientes com doenças reumatológicas prévias são escassos, provenientes das séries de casos publicadas durante epidemias em outros países. No entanto, todos concordam que não parece haver risco de piora do quadro viral ou complicações decorrentes do tratamento com imunossupressores ou imunomoduladores nesse grupo de pacientes, diferentemente do que ocorre em outros tipos de infecção viral.^{12,15,34,35}

Rosario et al.¹² avaliaram um grupo de 53 pacientes colombianos, com AR em terapia biológica, que apresentaram manifestações musculoesqueléticas de febre chikungunya: poliartralgia simétrica (96,2%), artrite (47,1%) e tendinopatia (24,5%). A maioria respondeu a AINE (51/53), 23 pacientes responderam parcialmente; 25 (47,1%) necessitaram de dose baixa de esteroides. Não foi necessário modificar o tratamento com DMCDs, inclusive terapia biológica. Os pacientes com AR foram acompanhados por 10 meses, responderam bem à terapia sintomática e não apresentaram complicações sérias.

Na epidemia da Martinica³⁶ foram estudados 22 pacientes com infecção por CHIKV que estavam em uso de DMCDb e DMCDs sintéticos para tratamento de doenças reumatológicas prévias: 17 usavam MTX (dose média 21,6 mg/sem), três HCQ, dois azatioprina, um micofenolato de mofetil e dois ciclofosfamida. Dos 22, 11 usavam corticoide (dose média 8,6 mg/dia). Não houve complicações ou internamentos devido à infecção por CHIKV. Tratamento feito com analgesia apenas (4/22), associada com AINE (17/22) ou prednisona (1/22), e repouso foi suficiente para controlar a crise. Todos mantiveram seu tratamento de base (com exceção de um), sem complicação (DMCDs, biológicos e imunossupressores), o mesmo resultado foi observado por outros autores.^{15,35}

Estudos feitos em outros locais de epidemias demonstram que, apesar de não parecer haver complicações pelo uso de DMCDs ou DMCDb, alguns pacientes com doença reumatológica prévia entram em atividade e necessitam de intensificação da terapia. Nas Ilhas Reunion,¹⁸ de 159 pacientes estudados, 18 apresentavam doença reumatológica prévia (seis AR, oito EpA, dois LES e duas hepatites crônicas com manifestações articulares), que pioraram imediatamente após a infecção por CHIKV. A maioria deles necessitou de corticoterapia sistêmica (70%) e a retirada completa só foi possível em metade dos casos; em oito pacientes foi necessário iniciar MTX, com falha em seis, foi feita a troca para biológico. Em três pacientes com AR, previamente controlados com MTX,

houve necessidade da troca para biológicos, foi observada melhoria nos três casos. Do mesmo modo, Bletterey et al.¹⁵ observaram uma reativação da doença prévia em pacientes com espondiloartrites e com AR soronegativa, o que levou a uma intensificação ou início de tratamento com DMCDs ou DMCDb. A tolerância foi boa, sem qualquer recorrência das manifestações da infecção viral ou complicações.

Outro estudo da Martinica³⁷ descreveu 56 pacientes com LES e sorologia positiva para CHIKV em uso de imunossupressores (33, 9%), antimaláricos (86,8%) e prednisona (64,8%); três pacientes usavam rituximabe. Apesar de o prognóstico de pacientes com LES ser mais grave do que o observado na AR, com indução de atividade de doença e manifestações graves, uso das drogas imunossupressoras não parece influenciar o quadro clínico da febre chikungunya.

Foi feita uma busca ativa de sintomas de febre chikungunya em pacientes incluídos no Registro Brasileiro de Medicamentos Biológicos (Biobadabrasil),³⁸ em quatro centros do Nordeste do Brasil. À época da coleta dos dados (2016), havia 358 pacientes incluídos, foi possível obter contato telefônico com 112. Os demais tinham telefones desatualizados ou desativados. Esses pacientes contactados foram perguntados sobre a presença de sintomas típicos de infecção pelo CHIKV. Os que tinham sintomas compatíveis foram avaliados pessoalmente, através de uma entrevista estruturada na qual foram identificadas características da doença e o diagnóstico foi feito pelo critério clínico-epidemiológico. Dentre os 112 pacientes entrevistados, foram identificados 30 casos de febre chikungunya (27%), de acordo com os critérios clínico-epidemiológicos do MS. Desses, 13 estavam em uso de DMCDb e 17 em uso de DMCDs. Quando comparados os grupos, não foram observadas diferenças em relação às manifestações clínicas. Interessante observar que no momento de início dos sintomas da febre chikungunya, 76% dos pacientes estavam em remissão e apenas 15% referiam que as manifestações articulares apresentadas foram similares àquelas de sua doença de base. No restante havia o relato de que a intensidade da dor era muito maior e a localização era diferente de outras exacerbações de sua doença prévia. Não foram observadas complicações.

A experiência adquirida com os pacientes em uso de DMCDb atendidos na coorte Chikbrasil identifica três tipos de evolução da febre chikungunya: (a) manifestações clínicas mais leves e com tempo de evolução mais curto do que pacientes que não apresentam doença prévia; (b) possibilidade de reativação da doença com necessidade de troca da DMCDs ou DMCDb e (c) pacientes que não tiveram sintomas de febre chikungunya (infecção subclínica?), apesar de todos os contatos domiciliares terem apresentado quadro clínico típico.

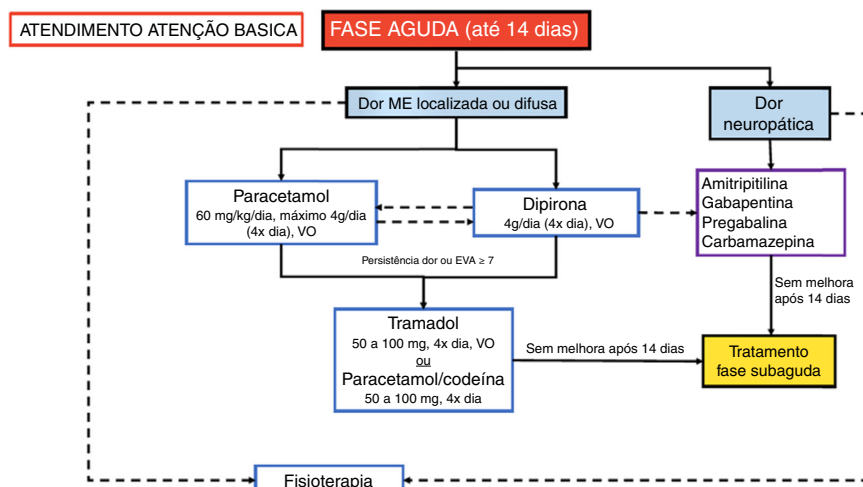
Apesar de não haver evidências de complicações, mesmo nos casos que inadvertidamente usaram as DMCDs, recomendamos a interrupção das medicações durante a fase aguda. Durante as fases subaguda e crônica, essas medicações podem ser mantidas. No caso de reativação da doença de base, sem resposta ao tratamento em uso, recomendamos que seja feita a troca, de forma semelhante ao que é recomendado para cada doença.

C.11. São recomendadas intervenções de reabilitação em todas as fases da febre chikungunya como medida não farmacológica

Tabela 3 – Modalidades de tratamento fisioterapêutico recomendadas para as fases aguda, subaguda e crônica da febre chikungunya

Objetivos	Fase aguda	Fases subaguda e crônica
Dor e redução do edema	Crioterapia TENS Terapia manual Bandagens compressivas	Eletrotermofototerapia (ultrassom, laser de baixa potência) Terapia manual Fisioterapia aquática
Manutenção da função articular	Exercícios ativos leves (cautela) Órteses	Terapia manual Exercícios terapêuticos: passivos, ativos livres e ativos resistidos –progressivo Alongamentos Treinamento proprioceptivo Fisioterapia aquática Exercícios aeróbicos
Melhoria do condicionamento físico		
Postura	Evitar posturas antálgicas Adoção de decúbitos que favoreçam o retorno venoso	Alongamentos
Evitar Educação do paciente	Uso de calor – pode piorar a resposta inflamatória Orientação sobre a doença Estratégias que auxiliam no tratamento Adequação de fatores ambientais e individuais que possam interferir no curso da doença	Imobilização articular prolongada

TENS, estimulação elétrica nervosa transcutânea.

**Figura 1 – Fluxograma de tratamento da fase aguda da febre chikungunya de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia.**

ME, musculoesquelética; VO, via oral; EVA, escala visual analógica.

complementar. Na fase aguda são indicadas condutas analgésicas e anti-inflamatórias, deve ser evitado o uso de calor; adicionalmente devem ser recomendadas educação do paciente, orientações posturais e terapia manual, além de exercícios de leve intensidade. Nas fases subaguda e crônica, manter recomendações anteriores e pode ser incluído calor, além de exercícios ativos livres, resistidos, proprioceptivos e aeróbicos, alongamento, terapia manual e fisioterapia aquática. Concordância: 9,43 (DP ± 0,935). Grade: qualidade da evidência muito baixa.

Na fase aguda, a fisioterapia dispõe de recursos indicados para o alívio da dor e a redução do edema,⁸ pode contribuir para limitar a persistência desses sintomas e a evolução para os estágios subagudo e crônico da doença (opinião do

especialista). Dentre esses recursos, a crioterapia favorece a analgesia e ajuda a reduzir o edema local e a inflamação articular.^{5,8,39} A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) pode ser outro recurso útil para o alívio da dor, uma vez que alguns estudos apresentam resultados satisfatórios em pacientes com AR.⁴⁰⁻⁴⁴ Segundo Simon et al.,⁵ a TENS é indicada principalmente para os pacientes que apresentem dor persistente mesmo com o uso de medicação analgésica e anti-inflamatória e ainda para os casos de dor neuropática.

Métodos de terapia manual também podem ser aplicados nessa fase, dentre os quais a drenagem linfática manual, pode ser associada ao uso de bandagens compressivas,⁵ esse método é indicado por estimular a melhoria da circulação

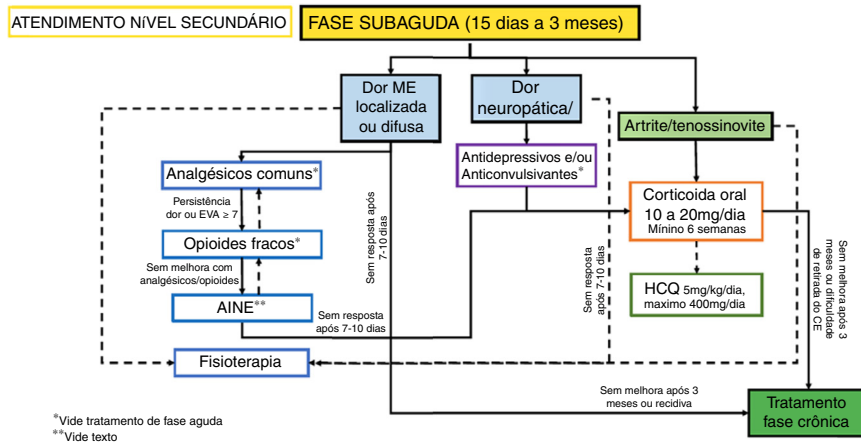


Figura 2 – Fluxograma de tratamento da fase subaguda da febre chikungunya de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia. ME, musculoesquelética; EVA, escala visual analógica; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; HCQ, hidroxicloroquina.

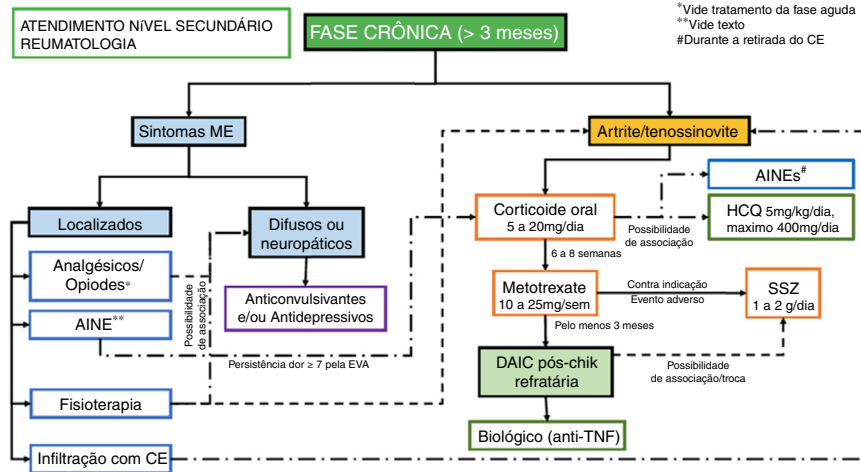


Figura 3 – Fluxograma de tratamento da fase crônica da febre chikungunya de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia. ME, musculoesquelética; EVA, escala visual analógica; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; CE, corticosteroide; HCQ, hidroxicloroquina; SSZ, sulfassalazina; DAIC, doença articular inflamatória crônica.

linfática,^{45,46} nos casos em que houver edema extra-articular, sobretudo na presença de linfedema, complicação que tem sido observada com frequência em casos de infecção pelo CHIKV.

Os exercícios ativos podem ser orientados com intensidade leve para manutenção das funções articulares, com cautela para não exacerbar os sintomas inflamatórios.^{5,8,39} É importante indicar o repouso relativo, evitar movimentos que desencadeiem a dor;^{8,39} nesse sentido, podem ser usadas órteses.⁵

As orientações posturais são fundamentais nessa fase, deve-se evitar a adoção de posturas antálgicas e favorecer os decúbitos que favoreçam a circulação de retorno⁵ (opinião do especialista). Nessa fase, deve ser evitado o uso de calor, para prevenir o aumento da temperatura interna das articulações, bem como exacerbar a resposta inflamatória.⁸

A educação do paciente é um recurso importante para promover o conhecimento acerca da doença e das estratégias que possam auxiliar no tratamento, além da

adequação dos fatores ambientais e individuais que possivelmente interfiram no curso da doença (opinião do especialista).

Vários estudos apontam o uso de abordagem fisioterapêutica nos estágios subagudo e crônico da febre chikungunya. No entanto, a maioria deles não descreve quais condutas foram usadas em seus protocolos de tratamento.^{8,15,18,39,47,48} Nessas fases, se houver a persistência dos sintomas inflamatórios iniciais, os mesmos recursos usados no estágio agudo poderão ser aplicados e outras condutas devem ser adicionadas ao tratamento das manifestações musculoesqueléticas que surgirem com a evolução da doença.⁵

Recursos de eletrotermofototerapia, tais como laser de baixa potência e ultrassom, embora apresentem baixo nível de evidência para o tratamento de doenças musculoesqueléticas, podem auxiliar no controle dos sintomas em processos inflamatórios articulares e tendíneos.^{40,41,43,44}

A terapia por exercícios é a mais mencionada na literatura,^{8,15,18,39,47,48} uma vez que os métodos dinâmicos têm

adquirido bom nível de evidência para o tratamento de lesões inflamatórias, como observado em sintomas persistentes após a infecção pelo CHIKV. Exercícios passivos, ativos livres e ativos resistidos podem ser introduzidos progressivamente (contrações musculares isométricas, seguidas de isotônica e isocinética) para a manutenção ou o ganho de amplitude de movimento (ADM) articular e de força e resistência muscular.⁵ Os exercícios de alongamento colaboram para a manutenção da flexibilidade musculotendínea e previnem a instalação de alterações posturais.⁴⁹ O treinamento proprioceptivo também integra o tratamento, fornece estímulos para a reeducação do movimento, bem como para a recuperação de habilidades funcionais. Os exercícios aeróbicos são indicados para a melhoria do condicionamento físico geral e redução da fadiga.⁵

Os recursos terapêuticos manuais, tais como as técnicas de mobilização de tecidos moles e de mobilização articular, estão indicados para o relaxamento e a diminuição da tensão muscular e para restauração da ADM indolor, são úteis para a recuperação das tendinites, tenossinovites, dos comprometimentos da artrite e das artralguas.⁵

A fisioterapia aquática pode oferecer alívio da dor, redução de edema, melhoria da mobilidade articular e de habilidades funcionais em fases distintas da febre chikungunya, à semelhança do que ocorre em outras doenças reumatológicas⁵⁰⁻⁵⁵ (tabela 3).

Nas figuras 1-3 estão resumidas as recomendações de tratamento da febre chikungunya em cada fase (aguda, subaguda e crônica) por nível de complexidade de atendimento.

Financiamento

A Sociedade Brasileira de Reumatologia forneceu todo o apoio financeiro e logístico para este trabalho.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

- Higgins JPTG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Collaborations. 2011.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch L, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2011. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. [Acesso 10 Feb 2017].
- Howick J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, et al., OCEBM Levels of Evidence Working Group. *The Oxford Levels of Evidence 2*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., Grade Working Group. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
- Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. Société de pathologie infectieuse de langue française French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*. 2015;45:243-63.
- Febre de chikungunya – Manejo clínico. 2015. http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25398:2015-03-16-17-58-53&catid=3. [Acesso 17/09/2016].
- Brito CAA, von Sohsten AKA, Leitão CCS, Brito RCCM, Valadares LDA, Fonte CAM, et al. Pharmacologic management of pain in patients with chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49:668-79.
- WHO. - World Health Organization. Guidelines on Clinical Management of chikungunya Fever. In: WHO, ed. 2008.
- de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the chikungunya fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis*. 2010;10:31.
- Khan M, Santhosh SR, Tiwari M, Lakshmana Rao PV, Parida M. Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against chikungunya virus in vero cells. *J Med Virol*. 2010;82:817-24.
- De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8:837-9.
- Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, Adames S, Medrano J, Paulino I, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1285-7.
- Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:319-26.
- Padmakumar B, Jayan JB, Menon RMR, Krishnankutty B, Payippallil R, Nisha RS. Comparative evaluation of four therapeutic regimes in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. *Indian J Dermatol*. 2009;4:94-101.
- Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, et al. Management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: the Martinican experience. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2817-24.
- Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2137.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e389.
- Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gauzere BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003603.
- Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3429-0>.
- Ahmed M, Shantharam N, Redd YJV. Randomized clinical trial in chikungunya arthritis cases. *JEMDS*. 2012;1:841-7.
- Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J*. 1984;66:217-8.
- Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:145-53.

23. Wang LF, Lin YS, Huang NC, Yu CY, Tsai WL, Chen JJ, et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J Interferon Cytokine Res.* 2015;35:143-56.
24. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-82.
25. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1453-60.
26. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386-94.
27. Pandya S. Methotrexate and hydroxychloroquine combination therapy in chronic chikungunya arthritis: a 16 week study. *Indian Journal of Rheumatology.* 2008;3:93-7.
28. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramirez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. Version 1. *F1000 Res.* 2016;5:360.
29. Redel H. A case of chikungunya virus induced arthralgia responsive to colchicine. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3, ofw114.
30. 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.* 2009;76:654-7.
31. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1473-8.
32. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Tobias A, Rosales Z, Maria Leal J, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:506-13.
33. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:935-40.
34. Javelle E, Tiong TH, Leparac-Goffart I, Savini H, Simon F. Inflammation of the external ear in acute chikungunya infection: Experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. *J Clin Virol.* 2014;59:270-3.
35. Caballero-Urbe CVAA, Buelvas M, Romero A, Ortega S, Vilorio S, Viasus D. Acute and chronic clinical features of chikungunya virus infection in patients with rheumatic disorders (abstract). *J Clin Rheumatol.* 2016;22.
36. Brunier L, Polomat K, Deligny C, Dehlinger V, Numéric P, Jean Baptiste G, et al. Chikungunya virus infection in patients on biotherapies. *Joint Bone Spine.* 2016;83:245-6.
37. Bigeard B, Polomat K, Javelle E, Arfi S, Brunier-Agot L, Moinet F, et al. Systemic lupus erythematosus and chikungunya fever: interactions during the 2014 outbreak in Martinique [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(suppl 10). Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/systemic-lupus-erythematosus-and-chikungunya-fever-interactions-during-the-2014-outbreak-in-martinique/>. [Acesso 6 Feb 2017].
38. Ranzolin A, Duarte A, Marques C, Rocha L Jr, Studart SAS, Macieira JC, et al. Chikungunya fever in patients on biological and on conventional dmards therapy. Results from the Brazilian Register Biobadabrazil [abstract]. 2016;68(suppl 10). Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/chikungunya-fever-in-patients-on-biological-and-on-conventional-dmards-therapy-results-from-the-brazilian-register-biobadabrazil/>. [Acesso 6 Feb 2017].
39. Del Castillo-Cabrera S. Manifestaciones mucocutáneas de la fiebre chikungunya/Mucocutaneous manifestations of chikungunya fever. *Dermatol Peru.* 2014;24:159-69.
40. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003. CD004377.
41. Ottawa P. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. *Phys Ther.* 2004;84:1016-43.
42. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:492-9.
43. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC. Vliet Vlieland TP Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1879-88.
44. Kucukdeveci AA, Oral A, Ilieva EM, Varela E, Valero R, Berteau M, et al. Inflammatory arthritis The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49:551-64.
45. Tan IC, Maus EA, Rasmussen JC, Marshall MV, Adams KE, Fife CE, et al. Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:756-64.
46. Weiss JM. Treatment of leg edema and wounds in a patient with severe musculoskeletal injuries. *Phys Ther.* 1998;78:1104-13.
47. PAHO - Panamerican Health Organization. Preparedness and response for chikungunya virus: introduction in the Americas. In: PAHO, ed. Washington, D.C.2011.
48. WHO. - World Health Organization. Guidelines for prevention and control of chikungunya fever. In: Asia RoFS-E, ed. 2009.
49. Page P. Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther.* 2012;7:109-19.
50. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3. CD005523.
51. Hinman RS, Heywood SE, Day AR. Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2007;87:32-43.
52. Kamioka H, Tsutani K, Okuizumi H, Mutoh Y, Ohta M, Handa S, et al. Effectiveness of aquatic exercise and balneotherapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of water immersion therapies. *J Epidemiol.* 2010;20:2-12.
53. Al-Qubaeissy KY, Fatoye FA, Goodwin PC, Yohannes AM. The effectiveness of hydrotherapy in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Musculoskeletal Care.* 2013;11:3-18.
54. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD011336.
55. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014;34:1505-11.