

**Febre de Chikungunya**  
CID A92.0

## **I. Características gerais**

### **Descrição**

Doença produzida pelo Vírus chikungunya (CHIKV), transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, que cursa com enfermidade febril aguda, subaguda ou crônica. A enfermidade aguda se caracteriza, principalmente, por início súbito de febre alta, cefaleia, mialgias e dor articular intensa, afetando todos os grupos etários e ambos os sexos. Em uma pequena porcentagem dos casos a artralgia se torna crônica, podendo persistir por anos. As formas graves e atípicas são raras, mas quando ocorrem podem, excepcionalmente, evoluir para óbito.

A Febre de Chikungunya é uma enfermidade endêmica nos países do sudeste da Ásia, África e Oceania. Emergiu na região das Américas no final de 2013.

O nome *chikungunya* deriva de uma palavra do idioma Makonde, falado no sudeste da Tanzânia, que significa "curvar-se ou tornar-se contorcido" descrevendo a postura adotada pelos pacientes devido à artralgia intensa (LUMSDEN, 1955; ROBINSON, 1955).

### **Sinonímia**

Chikungunya, CHIK, CHIKV, infecção pelo vírus Chikungunya.

### **Agente etiológico**

Vírus chikungunya (CHIKV) possui genoma de RNA positivo de fita simples, pertencente ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*.

### **Vetores**

O *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* são principais vetores envolvidos na transmissão do CHIKV. Enquanto o *Ae. aegypti* está distribuído em regiões tropicais e subtropicais, o *Ae. albopictus* também pode ser encontrado em latitudes temperadas.

Na África o vírus pode ser transmitido por outras espécies de *Aedes* (*Ae. fuscifer*, *Ae. vittatus*, *Ae. africanus*, *Ae. fulgens*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. dalzieli*, *Ae. vigilax*, *Ae.*

*camptorhynchites*). Além desses, *Culex annulirostris*, *Mansonia uniformis* e *Anopheles sp.* têm sido, ocasionalmente, associados com a transmissão do CHIKV (LAM *et al.*, 2001; JUPP & McINTOSH, 1990).

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

### **Ciclos**

O Vírus chikungunya é originário da África, onde foi identificado originalmente na Tanzânia em casos humanos febris e em mosquitos *Ae. aegypti* (ROSS, 1956). Posteriormente, foi descrito também o ciclo silvestre: primatas não humanos - mosquitos - primatas não humanos.

A transmissão humana do CHIKV normalmente é sustentada pelo ciclo urbano. No entanto, o ciclo silvestre mantém o vírus em ambientes selvagens na África e Ásia. Nos ambientes silvestres podem ocorrer acidentalmente casos humanos esporádicos. Não é comum os arbovírus passarem de ciclos de transmissão silvestre para ciclos de transmissão urbana, o que presumivelmente ocorreu com o CHIKV (APANDI *et al.*, 2009; GUILHERME *et al.*, 1996).

### **Hospedeiros**

Os principais hospedeiros dos arbovírus são humanos e primatas não humanos, além de outros vertebrados como roedores, pássaros e pequenos mamíferos (PADBIDRI & GNANESWAR, 1979).

### **Modo de transmissão**

A transmissão se dá por meio da picada das fêmeas dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* infectadas pelo CHIKV.

Casos de transmissão vertical podem ocorrer no momento do parto de gestantes virêmicas e, muitas vezes, provoca infecção neonatal grave (LENGET *et al.*, 2006; GERARDÍN *et al.*, 2008; FRITEL *et al.*, 2010; OPAS, 2014; CDC 2014a).

Pode ocorrer transmissão por via transfusional, todavia é rara se atendidos os protocolos recomendados (OPAS, 2011; CDC 2014a; REPÚBLICA DOMINICANA, 2014).

### **Período de incubação e transmissibilidade**

O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano é em média de 3 a 7 dias (podendo variar de 1 a 12 dias). O extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média 10 dias.

Os mosquitos adquirem o vírus a partir de um hospedeiro virêmico. Depois do período de incubação extrínseca, o mosquito é capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro suscetível, como o ser humano. Em seguida o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (6 a 8 semanas).

O período de viremia no ser humano pode perdurar por até 10 dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes da apresentação dos sintomas (OPAS, 2011).

### **Suscetibilidade e imunidade**

Todos os indivíduos não previamente expostos ao CHIKV (suscetíveis) têm risco de adquirir infecção e manifestar a doença, desenvolvendo imunidade duradoura e protetora contra novas infecções.

## **II. Manifestações clínicas**

Geralmente os sintomas iniciam-se entre 4 a 8 dias após a picada do mosquito (podendo variar de 1 a 12 dias). O CHIKV causa enfermidade aguda que pode evoluir para quadros subagudos e crônicos, com persistência dos sintomas por meses e até anos (OPAS, 2011).

Nem todos os indivíduos infectados pelo Chikungunya desenvolvem sintomas. Estudos mostram que 3% a 28% apresentam infecção assintomática. Quando comparada a outras

arboviroses a taxa de assintomáticos é baixa, no entanto o número de pacientes que necessitam de atendimento é elevado.

### **Fase aguda**

A fase aguda dura em média sete dias podendo variar de três a dez dias e se caracteriza pelo aparecimento abrupto de febre alta ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), dor articular (artralgia) intensa e exantema maculopapular. Este ocorre geralmente de dois a cinco dias após o início da febre, em aproximadamente metade dos pacientes. Cefaleia, dor difusa nas costas, mialgia, náusea, vômitos, poliartrite e conjuntivite são manifestações menos frequentes que surgem em diferentes momentos da doença.

Fatores de risco individuais, tais como idades extremas (neonatos e idosos) e presença de comorbidades podem determinar a gravidade da doença.

### **Fase subaguda**

Durante esta fase a febre desaparece, podendo haver persistência ou agravamento da artralgia. Poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos são observadas comumente dois a três meses após o início da doença.

Nesta fase também podem estar presentes astenia, prurido generalizado e exantema maculopapular em tronco, membros e região palmo-plantar. Muitas vezes surgem lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas, essas duas últimas mais frequentes em crianças. Alguns pacientes desenvolvem doença vascular periférica transitória (síndrome de Raynaud), fraqueza, fadiga e sintomas depressivos. Se os sintomas persistirem por mais de 3 meses após o início da doença, considera-se instalada a fase crônica.

### **Fase crônica**

Esta fase se inicia após a fase subaguda ( $> 3$  meses), sendo definida por sintomas inflamatórios, articulares e musculoesqueléticos persistentes.

O sintoma mais comum é o acometimento articular persistente nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda e subaguda, caracterizado por dor com ou sem edema, limitação de movimento e, eventualmente, deformidade. O acometimento é poliarticular e

simétrico, mas pode ser assimétrico e monoarticular. Há também relatos de dor durante a fase crônica nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva semelhante à artrite psoriásica ou reumatoide (OPAS, 2011).

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

A prevalência desta fase é muito variável entre os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes que tiveram a fase aguda sintomática da Febre de Chikungunya. Os principais fatores de risco para a cronificação são idade acima de 45 anos, desordem articular pré-existente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda.

### **Manifestações atípicas e formas graves**

As manifestações atípicas durante a Febre de Chikungunya podem surgir por efeito direto do vírus, pela resposta imune ou por toxicidade das drogas utilizadas durante o tratamento, ocorrendo, entretanto, em menos de 5% dos casos (Quadro 1).

Uma das manifestações atípicas bem estabelecidas da infecção pelo Chikungunya é a convulsão, que acomete com maior frequência pessoas com história prévia de epilepsia e/ou alcoolismo.

Quadro 1 – Formas atípicas da Febre de Chikungunya

<b>Sistema / órgão</b>	<b>Manifestações</b>
<b>Nervoso</b>	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, Síndrome de <i>Guillain-Barré</i> , Síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias
<b>Olho</b>	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte
<b>Cardiovascular</b>	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica
<b>Pele</b>	Hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa- <i>like</i>
<b>Rins</b>	Nefrite, insuficiência renal aguda
<b>Outros</b>	Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, insuficiência adrenal

Fonte: Adaptado de Rajapakse *et al.* (2010) In OPAS (2011, p.14).

As manifestações atípicas graves tem como grupo de risco pessoas com comorbidades (história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia, hipertensão, obesidade, dentre outros), neonatos, gestantes, maiores de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos (ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses).

No grupo de maiores de 65 anos a maior preocupação é a descompensação de doenças pré-existentes. Estudos mostram que pacientes com idade acima de 65 anos têm uma taxa de letalidade cerca de 50 vezes maior do que indivíduos abaixo de 45 anos (OPAS, 2011).

Em neonatos destacam-se as seguintes complicações: encefalopatia, alterações cardiovasculares e hemodinâmicas, bem como hemorragias.

Outras manifestações graves, além das citadas no Quadro 1, incluem síndrome hiperálgica, eventos tromboembólicos, púrpura, insuficiência hepática, manifestações hemorrágicas, hepatite fulminante, vasculites e paralisia facial.

## **Gestantes**

A infecção pelo CHIKV no período gestacional não modifica o curso da gravidez, não há evidências de efeitos teratogênicos, mas há raros relatos de abortamento espontâneo.

Mães com Febre de Chikungunya no período perinatal podem transmitir o vírus aos recém-nascidos por via vertical, com taxa de transmissão de até 85%, ocasionando formas graves em cerca de 90% dos neonatos. Ao que tudo indica a realização de cesariana não altera o risco da transmissão e o vírus não é transmitido pelo aleitamento materno.

## **III. Diagnóstico**

### **Diagnóstico laboratorial**

#### **Exames específicos**

Os resultados dos seguintes testes laboratoriais confirmam uma infecção recente com CHIKV:

- Pesquisa de vírus (isolamento do CHIKV);
- Pesquisa de genoma de vírus (detecção de RNA de CHIKV por RT-PCR em tempo real ou RT-PCR clássico/convencional);
- Pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA);
- Teste de neutralização por redução em placas (PRNT);
- Demonstração de soroconversão (negativo → positivo ou aumento de quatro vezes) nos títulos de IgG por testes sorológicos (ELISA ou teste de Inibição da Hemaglutinação-IH) entre as amostras nas fases aguda (preferencialmente primeiros oito dias de doença) e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10-14 dias após a coleta da amostra na fase aguda.

#### **Exames inespecíficos**

Os exames inespecíficos são solicitados conforme estadiamento do paciente. As alterações hematológicas são semelhantes às observadas em outras viroses com leucopenia e predominância de linfocitose; a trombocitopenia é rara. A velocidade de

hemossedimentação (VHS) é geralmente elevada. Proteína C Reativa se encontra aumentada durante a fase aguda e pode permanecer elevada por algumas semanas.

### Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é com dengue, pois são vírus transmitidos pelo mesmo vetor e as manifestações clínicas da fase aguda são similares (Quadro 2). É importante descartar dengue em todos os casos, principalmente nos que apresentarem manifestações clínicas atípicas, sem histórico de deslocamento para áreas com transmissão e realizar avaliações mais exaustivas nos grupos de risco.

Quadro 2 – Comparação de características clínicas e laboratoriais entre a febre do CHIK e DEN (a).

Características Clínicas	Febre CHIKV	Dengue
Febre	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+ / -
Cefaleia	++	++ *
Erupção cutânea	++	+
Discrasias sanguíneas	+ / -	++
Choque	-	+
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Hematócrito elevado	-	++
Trombocitopenia	+	+++

Fonte: Adaptado de Staples *et al* (2009) In OPAS (2011, p.18).

<sup>a</sup> Frequência de sintomas a partir de estudos em que as duas doenças foram diretamente comparadas entre pacientes em busca de cuidados; +++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40- 69%; + = 10-39%; +/- = <10%; - = 0%; \* Geralmente retroorbital

A Febre de Chikungunya pode não ter as manifestações típicas (febre, artralgia importante e exantema) ou pode coexistir com outras doenças infecciosas e não infecciosas. Por isso, o diagnóstico diferencial deve levar em consideração os aspectos epidemiológicos, tais como local de residência, histórico de viagens e de exposição.

Outras enfermidades a considerar são: malária, leptospirose, infecções por outros *Alphavirus* (ex. vírus Mayaro), artrite pós-infecciosa (*Chlamydia*, *Shigella*, gonorréia, febre



reumática), artrite reumatoide juvenil, mononucleose infecciosa e primo-infecção por HIV. Destaca-se que na Região Amazônica, a malária e febre Mayaro são endêmicas e fazem parte do diagnóstico diferencial obrigatório.

#### **IV. Tratamento**

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para Febre de Chikungunya. A terapia utilizada é analgesia e suporte às descompensações clínicas causadas pela doença. É necessário estimular a hidratação oral dos pacientes. A droga de escolha é o paracetamol. Também podem ser utilizados outros analgésicos para alívio de dor, como a dipirona. Nos casos refratários recomenda-se a utilização da codeína. Informações detalhadas sobre o tratamento dos pacientes estão presentes na publicação “Febre do Chikungunya: Manejo Clínico”, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Os anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico) não devem ser utilizados na fase aguda da doença, devido à possibilidade do diagnóstico ser na realidade dengue e pela possibilidade da coexistência das duas doenças. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado nessa fase da doença pelo risco de Síndrome de Reye e de sangramento. Os esteroides estão contraindicados na fase aguda, pelo risco do efeito rebote.

Para os pacientes de grupo de risco e/ou com sinais de gravidade é necessário estar atento à avaliação hemodinâmica para a instituição, se necessário e de imediato, de terapia de reposição de volumes e do tratamento das complicações conforme quadro clínico. Também é necessário avaliar a existência de disfunção renal, sinais e sintomas neurológicos, insuficiência hepática, acometimento cardíaco, hemoconcentração e trombocitopenia.

O diagnóstico laboratorial específico na fase crônica da infecção pelo CHIKV é feito por meio da sorologia. É importante o diagnóstico diferencial com outras doenças que causam acometimento articular, por isso, deve-se investigar marcadores de atividade inflamatória e imunológica.

Para o tratamento podem ser utilizadas injeções intra-articulares de corticoide, anti-inflamatório não hormonal tópico ou oral, e metotrexate em pacientes com sintomas

articulares refratários. Considerar uso de morfina e derivados para analgesia de difícil controle.

Recomenda-se a avaliação inicial dos casos crônicos por médico que verificará a existência de outras condições inflamatórias e recomendará sobre a necessidade de tratamento por meio de fisioterapia e/ou de exercícios de intensidade leve ou moderada.

## **V. Características epidemiológicas**

Trata-se de uma enfermidade emergente nas Américas causada pelo CHIKV e transmitida para os seres humanos pelos mesmos vetores da dengue. Historicamente, as epidemias de CHIKV têm se apresentado como cíclicas com períodos inter epidêmicos que oscilam entre 4 e 30 anos (OPAS, 2011).

Apesar do relato de casos semelhantes no início de 1770, o CHIKV só foi isolado de soros humanos e de mosquitos durante a epidemia (1952/53) na Tanzânia. Na Ásia, cepas de CHIKV foram isoladas em 1960, durante grandes surtos urbanos em Bangkok na Tailândia, e nas décadas de 60 e 70 em Calcutá e Vellore, na Índia. Nos anos 80, apenas surtos esporádicos e pequena transmissão foram relatados (OPAS, 2011).

No presente século (XXI), a primeira epidemia por CHIKV ocorreu em 2004, em Lamu, no Quênia, com 13.500 casos. Nos quatro anos seguintes, o vírus espalhou-se pelas ilhas do Oceano Índico, Índia, Sudeste da Ásia e Europa. Desde então, o vírus tem expandido sua distribuição geográfica mundial, provocando grandes epidemias na Ásia e África. Em 2005-2006, nas Ilhas da Reunião, no Oceano Índico, ocorreu uma epidemia, com 266.000 pessoas infectadas, com mais de 200 óbitos (YAKOB & CLEMENTS, 2013).

Em 2006, a epidemia propagou-se do Oceano Índico para a Índia, onde se alastrou por 17 estados do país infectando 1,39 milhão de pessoas antes do final daquele ano. Da Índia, os casos se propagaram para as Ilhas de Andaman e Nicobar, Sri Lanka, Ilhas Maldivas, Singapura, Malásia, Indonésia e numerosos outros países por meio de viajantes virêmicos. Em 2007, ocorreu transmissão autóctone no norte da Itália após introdução do vírus no país por um viajante oriundo da Índia (OPAS, 2011).

Em 2010, o vírus continuou causando doença na Índia, na Indonésia, em Myanmar, na Tailândia, nas Maldivas e reapareceu na Ilha da Reunião. Nesse mesmo ano, foram identificados casos importados em Taiwan, na França, nos Estados Unidos e no Brasil, trazidos por viajantes advindos, respectivamente, da Indonésia, da Ilha da Reunião, da Índia e do sudoeste asiático.

A partir de dezembro de 2013, uma epidemia por CHIKV afetou diversas ilhas do Caribe. Até a primeira metade de setembro de 2014, a transmissão autóctone da doença foi identificada em diversos países e territórios do continente americano, no Caribe, América Central, América do Sul e América do Norte (Anguilla, Antigua e Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Ilhas Virgens Britânicas, Ilhas Cayman, Colômbia, Costa Rica, Curacao, Dominica, República Dominicana, El Salvador, Guiana Francesa, Grenada, Guadalupe, Guiana, Haiti, Jamaica, Martinique, Panamá, Puerto Rico, Saint Barthelemy, São Cristóvão e Nevis, Saint Martin, Sint Maarten, Santa Lúcia, São Vicente e Granadinas, Suriname, Trinidad e Tobago, Ilhas Turcas e Caicos, Estados Unidos, Ilhas Virgens dos EUA, Venezuela), com a notificação de 706.093 casos suspeitos e 9.803 confirmados em laboratório (CDC, 2014b).

Como se trata de um vírus emergente nas Américas, cuja população encontra-se inteiramente susceptível e onde a ampla distribuição de mosquitos transmissores está estabelecida, fatores que favorecem a rápida transmissão do vírus, considera-se que existe o risco eminente de que o CHIKV continue se espalhando para outras áreas da América do Norte, América Central e América do Sul (OPAS, 2014). Destaca-se que a taxa de ataque da doença, durante epidemias pode variar de 38% a 63%, atingindo rapidamente grande parte da população (OPAS, 2011).

## **VI. Definição de caso**

### **Suspeito**

Paciente com febre de início súbito maior que 38,5°C e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas

endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado.

### **Confirmado**

Caso suspeito com um dos seguintes parâmetros laboratoriais nos testes específicos para diagnóstico de CHIKV:

- Isolamento viral positivo;
- Detecção de RNA viral por RT-PCR;
- Detecção de IgM em uma única amostra de soro (coletada durante a fase aguda ou convalescente);
- Demonstração de soroconversão (negativo → positivo ou aumento de quatro vezes) nos títulos de IgG por testes sorológicos (ELISA ou teste de Inibição da Hemaglutinação-IH) entre as amostras nas fases aguda (preferencialmente primeiros oito dias de doença) e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10-14 dias após a coleta da amostra na fase aguda.
- PRNT positivo para o CHIKV em uma única amostra de soro (coletada durante a fase aguda ou convalescente)

**Em situação de epidemia de CHIKV em uma determinada área, o diagnóstico deve ocorrer somente por critério clínico-epidemiológico exceto para as formas atípicas e óbitos.**

### **Óbito**

Investigar todo óbito de caso suspeito ou confirmado de CHIKV, visando identificar as causas e propor intervenções que evitem novos óbitos.

Esta investigação deve ser iniciada imediatamente após a ocorrência do óbito. Devem ser coletadas todas as informações do prontuário em todos os serviços de saúde nos quais o paciente foi atendido. Além das informações do prontuário, deve-se realizar investigação junto aos familiares, para preenchimento das informações do atendimento prestado ao

paciente nos serviços de saúde, bem como do estado de saúde do indivíduo antes do adoecimento por CHIK.

O objetivo da investigação é identificar possíveis causas associadas à organização dos serviços de saúde ou à gravidade da doença que levou ao óbito, assim como descartar outras doenças ou agravos.

O óbito por Febre de Chikungunya é um evento raro e precisa ser exaustivamente investigado, sendo necessária confirmação laboratorial.

### **Descartado**

Todo caso suspeito de Febre de Chikungunya que possui um ou mais dos critérios a seguir:

- Diagnóstico laboratorial específico negativo (dois resultados negativos em amostras pareadas de IgM), desde que se comprove que as amostras tenham sido coletadas oportunamente e transportadas adequadamente, conforme recomendado pelo MS;
- Possuir diagnóstico laboratorial de outra enfermidade;
- Seja um caso suspeito sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças.

## **VII. Notificação**

Por ser uma doença de notificação compulsória imediata, todo caso suspeito deve ser comunicado em até 24 (vinte e quatro) horas do atendimento, ao Serviço de Vigilância Epidemiológica Municipal e a todas as esferas do SUS. O serviço de vigilância epidemiológica deverá informar imediatamente à equipe de controle vetorial local para a adoção das medidas necessárias ao combate do vetor. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), através da ficha de notificação/investigação específica.

Durante a ocorrência de casos importados e de período não epidêmico, devem ser preenchidos todos os campos dos itens da ficha de notificação/investigação epidemiológica

relativos aos dados gerais, notificação individual, manifestações clínicas, exames laboratoriais e conclusão do caso.

Durante epidemias, o município pode adotar o preenchimento apenas da notificação, entretanto, a ficha de investigação deve ser preenchida para os primeiros casos da área, aqueles que apresentem manifestações atípicas, casos graves ou óbitos. Essa medida visa garantir a oportunidade de notificação.

## **VIII. Análise de dados**

A análise dos dados das investigações deve permitir a avaliação da magnitude do problema e orientar/avaliar as medidas que vêm sendo adotadas. Deve ser feita sistematicamente, em todas as esferas do governo, e sua periodicidade dependerá da situação epidemiológica e da organização do fluxo de informações. É preciso considerar os dados referentes à distribuição, ocorrência de casos e densidade do vetor para que as informações possam subsidiar a análise da situação epidemiológica e otimizar o uso dos recursos de controle disponíveis.

As informações devem ser atualizadas periodicamente (diária ou semanal, de acordo com a situação epidemiológica) para que forneçam uma visão global do evento e permitam o acompanhamento sistemático de sua evolução.

A retroalimentação sistemática de informações é importante para todas as esferas de governo, em especial para o nível local.

É sugerida a análise dos seguintes indicadores:

- Número absoluto e incidência de casos notificados por pessoa, tempo e lugar;
- Número absoluto de casos confirmados na forma aguda;
- Número absoluto de casos na forma crônica;
- Número absoluto de óbitos;
- Oportunidade de Notificação dos casos;
- Oportunidade de Digitação dos casos;
- Oportunidade de Encerramento dos casos.

## **IX. Vigilância epidemiológica**

### **Objetivos**

- Detectar precocemente os casos e o local provável de infecção;
- Reduzir a magnitude de ocorrência de Febre de Chikungunya por meio da identificação precoce de áreas com maior probabilidade de ocorrência de casos, visando orientar ações integradas de prevenção, controle e organização dos serviços de saúde;
- Fornecer indicadores entomológicos e epidemiológicos que apoiem a definição de grupos e áreas prioritárias de intervenção.

### **Roteiro de investigação epidemiológica**

#### **A. Áreas com casos importados de Febre de Chikungunya**

Municípios com a presença de *Ae. aegypti* e/ou *Ae. albopictus*, e que tenham registro de casos confirmados laboratorialmente com histórico de deslocamento nos últimos 15 dias para áreas com transmissão.

- Notificar os casos suspeitos em até 24 (vinte e quatro) horas do atendimento, ao Serviço de Vigilância Epidemiológica Municipal e a todas as esferas do SUS;
- Realizar busca ativa de casos suspeitos de Chikungunya após a confirmação de casos importados,
- Colher e/ou solicitar amostras de todos os casos suspeitos e encaminhar imediatamente ao laboratório de referência para confirmação;
- Investigar oportunamente 100% dos casos suspeitos, identificando o Local Provável de Infecção (LPI);
- Informar imediatamente a equipe de controle vetorial local para adoção das medidas necessárias ao controle do vetor;

- Incluir os casos suspeitos no SINAN em até sete (sete) dias, e encerrar os casos em até 60 (sessenta) dias;
- Elaborar/atualizar os planos de contingência.

### **B. Área com casos autóctones de Febre de Chikungunya esporádicos ou aglomerados**

Municípios com presença de *Ae. aegypti* e/ou *Ae. albopictus* e que tenham registro de casos confirmados laboratorialmente sem histórico de deslocamento nos últimos 15 dias.

- Notificar os casos autóctones esporádicos ou aglomerados em até 24 (vinte e quatro) horas do atendimento, ao Serviço de Vigilância Epidemiológica Municipal e a todas as esferas do SUS;
- Realizar busca ativa de casos suspeitos de Chikungunya após a confirmação de casos autóctones;
- Investigar oportunamente os casos suspeitos, identificando o Local Provável de Infecção (LPI), e possíveis manifestações atípicas e óbitos, visando o aprimoramento da atenção médica oferecida pelo município no que se refere ao acesso e manejo clínico;
- Colher e/ou solicitar amostras dos casos suspeitos e encaminhar imediatamente ao laboratório de referência para confirmação;
- Informar imediatamente a equipe de controle vetorial local para a adoção das medidas necessárias ao controle vetorial;
- Incluir os casos suspeitos no SINAN em até 7 (sete) dias, e encerrar os casos em até 60 (sessenta) dias;
- Elaborar ou atualizar os planos de contingência.

### **C. Área com epidemia de Febre de Chikungunya**

Municípios com presença de *Ae. aegypti* e/ou *Ae. albopictus* e que tenham registro de casos confirmados e com transmissão estabelecida.

- Notificar de acordo com o fluxo estabelecido para o município e para o estado;
- Reduzir gradativamente a investigação dos casos de acordo com a situação epidemiológica da localidade e da capacidade da vigilância;



- Investigar as manifestações atípicas e óbitos, colher amostras laboratoriais destes casos e encaminhar imediatamente ao laboratório de referência para confirmação laboratorial; especialmente nas áreas com transmissão de dengue autóctone, pois pode se tratar de caso graves de dengue. Alertar a assistência nestas situações.
- Incluir os casos suspeitos no SINAN em até 7 (sete) dias, e encerrar os casos em até 60 (sessenta) dias;
- Elaborar/acionar o plano de contingência;
- Elaborar boletim informativo sobre a situação da doença e medidas adotadas;
- Analisar a distribuição espacial dos casos, a fim de orientar as medidas de controle, acompanhar os indicadores epidemiológicos (incidência, grupos de risco), para conhecer a magnitude da epidemia e a qualidade da assistência à saúde.

#### **D. Área com epidemia simultânea de Febre de Chikungunya e dengue**

Em cenários com transmissão simultânea das duas doenças, considerar as mesmas recomendações contidas nos protocolos de dengue e chikungunya.

## **X. Medidas de prevenção e controle**

### **Manejo Integrado de Vetores (MIV)**

Um programa operacional de controle efetivo para o vetor transmissor da dengue fornece as bases para uma preparação adequada contra o CHIKV, uma vez que ambos os vírus são transmitidos pelo mesmo mosquito, o *Aedes aegypti* (OPAS 2014c). Portanto, para responder à introdução do vírus chikungunya, recomenda-se utilizar e intensificar as ações de vigilância e controle do vetor, desenvolvidas para a dengue, conforme preconizado nas “Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue” (BRASIL, 2009), que seguem os preceitos estabelecidos pela Estratégia de Gestão Integrada da Dengue nas Américas (EGI-dengue).

Para garantir o êxito, o componente de MIV para dengue e CHIKV é fundamental contar com a participação e a colaboração intersetorial, em todos os níveis de governo e dos órgãos de saúde, educação, meio ambiente, desenvolvimento social e turismo, entre outros. O MIV é baseado também na participação de organizações não governamentais (ONGs) e organizações privadas; buscando a participação de toda a comunidade. Ressalta-se a importância de fornecer informações claras e de qualidade sobre a doença por intermédio dos meios de comunicação.

Considerando a alta infestação por *Aedes aegypti*, bem como a presença do *Aedes albopictus* no país, recomenda-se que as medidas de prevenção e controle sejam orientadas para reduzir a densidade do vetor.

Portanto, é necessário:

- Intensificar as ações de controle do *Aedes aegypti*, principalmente a eliminação de criadouros do vetor nos domicílios, pontos estratégicos (PE) e áreas comuns de bairros e cidades (p. ex. parques, escolas e prédios públicos);
- Organizar campanhas de limpeza urbana para eliminação de depósitos em áreas específicas em que a coleta de lixo não é regular;
- Implementar medidas de controle nos locais de reprodução do vetor, através da utilização dos métodos preconizados nas diretrizes nacionais: eliminação e tratamento de depósitos, envolvendo ativamente os moradores e a comunidade por intermédios de ações educativas;
- Definir as áreas de alta vulnerabilidade de transmissão e priorizar locais onde há concentração de pessoas (por exemplo escolas, terminais, hospitais, centros de saúde);
- Em áreas onde forem detectados casos autóctones ou importados da doença, sugere-se a realização de bloqueio de casos com equipamentos portáteis de Ultra Baixo Volume (UBV) para eliminação dos mosquitos adultos infectados com o intuito de bloquear a propagação da transmissão do CHIKV. Deve-se considerar também a utilização de equipamentos montados em veículos (UBV pesado) nas áreas com transmissão intensa. Ressalta-se que esta ação é excepcional e só é eficaz quando executada com pessoal adequadamente capacitado e treinado de acordo com as orientações técnicas do Ministério da Saúde. Além disso, a ação

deve ser realizada em conjunto com as demais atividades de controle preconizadas. A nebulização com adulticidas é considerada a principal ação para interromper a transmissão intensa e permite que o serviço tenha tempo de consolidar as atividades de eliminação de criadouros.

**OBS:** O uso de UBV tem maior eficiência quando utilizados equipamentos portáteis, incluindo a nebulização do peridomicílio;

- Escolher adequadamente o inseticida a ser utilizado, em concordância com as recomendações do WHOPES/OMS, do Ministério da Saúde e dos dados relativos à resistência das populações de mosquito aos inseticidas;
- Realizar a manutenção para o funcionamento adequado dos equipamentos, além de contar com um estoque estratégico de inseticidas para realização da atividade;
- Intensificar as ações de supervisão do trabalho de campo, tanto do tratamento focal como das atividades de nebulização espacial.

É importante ressaltar que a aplicação integral (simultânea ou coordenada) das ações de controle vetorial: controle de adultos e larvas, capacitação de pessoal, ações de limpeza urbana e atividades de mobilização social e comunicação com a comunidade, é essencial para obter um impacto maior no menor tempo possível.

### **Medidas de Prevenção Pessoal**

Pessoas infectadas com o CHIKV são o reservatório de infecção para outras pessoas, tanto em casa como na comunidade. Portanto, medidas de proteção pessoal, para minimizar a exposição dos pacientes aos mosquitos, tornam-se imperativas para evitar a propagação do vírus e, conseqüentemente, da doença.

É importante informar a pessoa infectada e outros membros da família e da comunidade nos métodos de minimizar este risco, tanto por intermédio da redução da população do vetor como da possibilidade de contato entre o vetor e as pessoas.

Para minimizar o contato vetor-paciente é recomendado:

- A pessoa infectada repousar sob mosquiteiros impregnados ou não com inseticida;

- O paciente e os demais membros da família devem usar mangas compridas para cobrir as extremidades;
- Utilizar repelentes contra insetos aplicados à pele ou mesmo à roupa exposta, considerando que seu uso deve estar estritamente de acordo com as instruções contidas no rótulo do produto;
- Usar telas protetoras nas portas e janelas.

As medidas de prevenção pessoais são eficazes na prevenção da transmissão do vírus para outras pessoas.

### **Educação em saúde, comunicação e mobilização social**

As ações de comunicação e mobilização são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser conduzidas de forma intersetorial, com apoio de entidades da sociedade civil. Devem ser utilizados meios de comunicação de massa (por seu grande alcance e eficácia), além de se produzir e distribuir material que contemple as especificidades regionais.

Recomenda-se a definição de um porta-voz para transmitir informações atualizadas e orientar a população sobre:

- Eliminar criadouros dos mosquitos;
- Informar sobre o ciclo do mosquito;
- Informar os depósitos predominantes do vetor e as localidades com maior concentração de mosquito ou/casos da doença;
- Informar sobre os sinais e sintomas;
- Alertar sobre os perigos da automedicação, em especial o ácido acetilsalicílico (AAS) e seus derivados;
- Orientar a população a procurar a unidade básica de saúde ao surgirem os primeiros sintomas.

## Anexo A

### Orientações para procedimentos laboratoriais

Três tipos principais de testes de laboratório são utilizados para diagnosticar CHIKV: isolamento do vírus, reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e sorologia. As amostras colhidas na primeira semana após o início dos sintomas devem ser testadas por dois métodos: sorológico (IgM e IgG ELISA ou IH; PRNT) e virológico (RT-PCR e isolamento). As amostras são geralmente sangue (viroológico) ou soro (sorológico), mas nos casos neurológicos com características meningoencefálicas, líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado para os testes laboratoriais (viroológico e sorológico). Nos casos fatais, a detecção do vírus por isolamento e por RT-PCR pode ser feita a partir de fragmentos de órgãos.

A seleção do teste laboratorial adequado baseia-se na origem da amostra (humana ou coleta de mosquitos) e no tempo de doença (data de início dos sintomas x data de coleta), no caso de seres humanos.

Independente do teste, a amostra deverá ser enviada com uma via da Ficha Epidemiológica (modelo SINAN), devidamente preenchida, incluída no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). As amostras devem ser encaminhadas através de ofício, com endereço completo, número de telefone e e-mail da Instituição solicitante, se possível especificando os exames solicitados.

#### **Isolamento viral**

A tentativa de isolamento do vírus pode ser realizada em mosquitos coletados no campo ou em amostras na fase de viremia (entre o 1º e 8º dia, preferencialmente até o 5º dia de doença) de soro, sangue total e líquido cefalorraquidiano (em casos de meningoencefalite). Devem ser coletados 2 mL de sangue total com seringa estéril descartável, acondicionando em tubo plástico estéril com tampa de rosca, sem aditivos (EDTA, citrato, etc) e congelado imediatamente (-70°C). As amostras de soro (2 mL) podem ficar a 4° C, no máximo por 6 horas e imediatamente congeladas no freezer a -70°C ou no nitrogênio líquido.

As amostras devem ser transportadas refrigeradas o mais rapidamente possível (dentro de 48 horas) para o laboratório, para ser inoculado em linhagem de células sensíveis ou em camundongos. O CHIKV produzirá efeito citopático típico dentro de três dias após a inoculação em uma variedade de linhagens de células, incluindo células Vero, C6/36, BHK-21, e HeLa. O isolamento do vírus pode ser realizado em frascos T-25 ou frascos estéreis. No entanto, dados recentes sugerem que o isolamento em frascos estéreis é mais sensível e produz efeitos citopáticos (CPE) se comparado com frascos tradicionais. O isolamento de CHIKV deve ser confirmado por imunofluorescência indireta (IFI) ou Fixação do Complemento, utilizando antissoro CHIKV específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão de cérebro de camundongos recém-nascidos. Até a introdução e transmissão estabelecida do vírus no Brasil, o isolamento do vírus só pode ser realizado em laboratórios de Biossegurança Nível 3 (BSL-3) para reduzir o risco de transmissão viral.

Em caso de óbito, devem-se obter **fragmentos de vísceras**, acondicionados separadamente em frascos estéreis, sem adição de conservantes ou aditivos, devidamente identificados (local do fragmento de víscera, data da coleta e nome do paciente) e congelados imediatamente (-70°C) ou no nitrogênio líquido. Para o transporte deste material é indispensável usar gelo seco. Os tubos deverão ser de plástico, previamente esterilizados, com tampa de rosca, devidamente rotulados, lacrados com fita adesiva, envolvidos por gaze ou saco plástico, antes de serem colocados no gelo seco. Para exames de histopatologia e imunohistoquímica, as amostras serão fixadas no formol e devem ser mantidas e transportadas em temperatura ambiente.

Na etiqueta, deve constar o **nome do paciente por extenso, data da coleta**, número de protocolo em ordem numérica e nome da Unidade de Saúde. Ao fazer a identificação na etiqueta, usar caneta com tinta resistente ao meio de conservação (gelo) ou lápis.

### **Deteção do genoma viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)**

Diversos ensaios de RT-PCR para a detecção de RNA do CHIKV foram publicados na literatura. PCR em tempo real com ensaios fechados devem ser utilizados devido à sua maior sensibilidade e menor risco de contaminação cruzada. Assim como no isolamento do vírus, a amostra utilizada é de sangue total, soro, LCR ou fragmentos de vísceras e devem

obedecer aos mesmos cuidados preconizados para coleta, armazenamento e transporte recomendados para o isolamento viral.

### **Pesquisa de anticorpos (sorologia)**

Para o diagnóstico sorológico, o soro obtido a partir de sangue total é utilizado em *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Não se deve congelar o sangue total, pois a hemólise pode interferir no resultado do teste de sorologia. As amostras devem ser coletadas em duas fases diferentes: aguda (preferencialmente entre os primeiros 8 dias de doença) e convalescente preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas ou entre o 14º e o 30º dias após a coleta de fase aguda). Deve-se coletar, no mínimo, 5 mL de sangue sem anticoagulante, com seringa estéril descartável ou em tubo à vácuo com gel separador, realizando posteriormente a separação do soro sanguíneo. Acondicionar o soro obtido em tubos estéreis de plástico resistente com tampa de rosca.

Para evitar risco de hemólise, deve-se fazer a separação do soro antes de enviá-lo ao laboratório. Deixar o sangue na temperatura ambiente por 20 a 30 minutos para permitir a retração do coágulo, centrifugar a 1.500 r.p.m. durante 10 minutos. Para separar o soro, no caso em que não for disponibilizada uma centrifuga, deixar repousar na temperatura ambiente por 2 a 24 horas (se for para sorologia) ou na geladeira a 4º C (fora do congelador) por um período máximo de 6 horas (se for para isolamento viral). O soro, assim obtido, deve ser decantado ou aspirado com pipeta Pasteur. Os soros obtidos para realização de estudos sorológicos podem ficar em temperatura ambiente por 24 horas e, em seguida, conservados a -20º C (no freezer) até o momento do transporte ou da realização dos testes.

O envio dos soros deverá ser feito com os tubos envolvidos em plástico, colocados em caixa de isopor contendo gelo seco ou gelo comum. Recomenda-se colocar o gelo comum em sacos plásticos ou o uso de bobinas (placas, gelox etc.). Quando o tempo de permanência das amostras na unidade for inferior a 8 horas, estas devem estar armazenadas a temperatura de 2ºC a 8ºC e o seu transporte para o laboratório deve ser diário, em caixa com gelo.

Na etiqueta, deve constar o **nome do paciente por extenso, data da coleta**, número de protocolo em ordem numérica e nome da Unidade de Saúde. Ao fazer a identificação na etiqueta, usar caneta com tinta resistente ao meio de conservação (gelo) ou lápis.

### **Teste de neutralização por redução de placas (PRNT)**

O diagnóstico sorológico pode ser feito pela demonstração de anticorpos IgM, por conversão sorológica de IgG específicos para CHIKV em amostras pareadas (ELISA IgG ou IH) ou demonstração de anticorpos neutralizantes para o CHIKV (PRNT). Anticorpos IgM específicos para CHIKV são demonstrados pela utilização de técnicas que detectam a imunoglobulina M (IgM), como o ELISA de captura (IgM-ELISA). Nos casos de reatividade cruzada no IgM -ELISA entre membros do sorogrupo do Vírus da Floresta Semliki (SFV), o PRNT é recomendado para confirmação dos resultados do IgM-ELISA. Tal reatividade pode ser observada uma vez que se recomenda sempre incluir outros vírus dentro do sorogrupo SFV (como por exemplo, o vírus Mayaro) para validar a especificidade da reatividade. Em áreas com transmissão estabelecida, outros testes sorológicos podem ser utilizados para a elucidação do diagnóstico laboratorial, como por exemplo, o IH e o teste de FC, entre outros.



**Quadro 4- Coleta, rotulagem, conservação e transporte das amostras para diagnóstico laboratorial de chikungunya.**

Métodos de diagnóstico	Tipos de espécime biológico	Quantidade	Períodos para coleta	Recipientes	Transporte	Armazenamento e Conservação
Isolamento viral RT-PCR	Sangue ou soro. Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (óbito)	2 mL	1° ao 8° dia de doença (preferencialmente no 5° dia)	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Nitrogênio líquido ou gelo seco	Transporte imediato: 4°C até no máximo 48h; após este período, manter a -80°C
	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca		<i>Freezer</i> (-70°C) ou nitrogênio líquido
Sorológico	<b>Soro</b> Obtenção da amostra: punção venosa intracardíaca (óbito)	No mínimo 5 mL	<b>Fase aguda:</b> preferencialmente nos primeiros 8 dias de doença  <b>Fase convalescente:</b> preferencialmente entre 15 e 45 as após início dos sintomas	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	gelo seco ou gelo comum	<i>Freezer</i> (-20°C)
Histopatologia e Imunohistoquímica	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos)	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Fixadas no formol	Temperatura ambiente

Os períodos específicos de coleta para cada tipo de exame seguem a lógica da resposta imune já identificada nos seres humanos. Pode-se, então, prever resultados típicos de acordo com a data da coleta e o teste realizado.

Tabela 3 – Resultados típicos das amostras testadas em vários intervalos de tempo após infecção.

<b>Dias após o início da doença</b>	<b>Teste de vírus</b>	<b>Teste de anticorpos</b>
Dia 1 - 3	RT-PCR = Positivo Isolamento = Positivo	IgM = Negativo PRNT = Negativo
Dia 4 - 8	RT-PCR = Positivo Isolamento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Negativo
> Dia 8	RT-PCR = Negativo Isolamento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Positivo

Fonte: Adaptado de OPAS, 2011.

## Referências

APANDI Y, NAZNI WA, NOOR AZLEEN ZA, VYTHILINGAM I, NOORAZIAN MY, AZAHARI. AH, ZAINAH S, LEE HL. The first isolation of chikungunya virus from non-human primates in Malaysia. *Journal of General and Molecular Virology*. 2009; 1(3):35-39.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Nacionais para a prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009.

BRASIL, 2014. Ministério da Saúde. Febre do Chikungunya: Manejo Clínico. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, 2014.

CDC, 2014a. Clinical Evaluation & Disease. Center for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/chikungunya/hc/clinicalevaluation.html>. Acessado em 08/09/2014.

CDC, 2014b. Geographic Distribution. Disponível em: <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/americas.html>. Acessado em 19/09/2014.

FRITEL X, ROLLOT O, GERARDIN P, GAUZERE BA, BIDEAULT J, LAGARDE L, *et al*. Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):418-25. Disponível em: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/3/09-1403\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/3/09-1403_article). Acessado em 09/09/2014.

GÉRARDIN P, BARAU G, MICHAULT A, BINTNER M, RANDRIANAIVO H, *et al*. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med* 2008;5(3):e60. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050060.

Disponível em: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050060>. Acessado em 09/09/2014.

GUILHERME JM, GONELLA-LEGALL C, LEGALL F, NAKOUME E, VINCENT J. Seroprevalence of five arboviruses in Zebu cattle in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90(1):31-3.

JUPP PG, MCINTOSH BM. *Aedes furcifer* and other mosquitoes as vectors of

chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1990;6(3):415-20.

LAM SK, CHUA KB, HOOI PS, RAHIMAH MA, KUMARI S, THARMARATNAM M, *et al.* Chikungunya infection--an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(3):447-51.

LENGLET Y, BARAU G, ROBILLAR PY, *et al.* Chikungunya infection in pregnancy: evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. 2006;35(6):578-83. Disponível em <http://www.em-consulte.com/article/117958/alertePM>. Acessado em 09/09/2014.

LUMSDEN WHR. An Epidemic of Virus Disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53 II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1955;49(1):33-57.

OPAS, 2011. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D.C.

OPAS, 2014a. Perguntas y respuestas sobre el chikungunya: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9260&Itemid=40695&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9260&Itemid=40695&lang=es).

OPAS, 2014b. Chikungunya: A new virus in the region of the Americas. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9724:chikungunya-un-nuevo-virus-en-la-region-de-las-americas&Itemid=2&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9724:chikungunya-un-nuevo-virus-en-la-region-de-las-americas&Itemid=2&lang=en).

OPAS, 2014b. Alerta Epidemiológica. Fiebre por chikungunya y dengue en las Américas. Disponível em [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=27048&Itemid&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=27048&Itemid&lang=es)

PADBIDRI VS, GNANESWAR TT. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1979;23(4):445-51.

REPÚBLICA DOMINICANA, 2014. Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV). Ministerio de Salud Pública. Santo Domingo, República Dominicana, 2014. ISBN: 978-9945-436-94-5.

ROBINSON MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical Features. *Trans. R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):28-32.

ROSS RW. The Newala epidemic: III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *Journal of Hygiene.* 1956;54:177-91.  
doi:10.1017/S0022172400044442.

YAKOB L, CLEMENTS ACA. A mathematical model of chikungunya dynamics and control: the major epidemic on Réunion Island. *PLoS ONE.* 2013;8(3): e57448. Disponível em <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0057448>.