



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

DENISE MARIA DO NASCIMENTO COSTA

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAIIS
ASSOCIADAS À FEBRE CHIKUNGUNYA**

Recife
2022

DENISE MARIA DO NASCIMENTO COSTA

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAIIS
ASSOCIADAS À FEBRE CHIKUNGUNYA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical da Universidade Federal de
Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção
do título de Doutora em Medicina Tropical.
Área de concentração: Medicina Tropical

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira

Co-orientadora: Lucila Maria Valente

RECIFE

2022

Catalogação na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

C837a Costa, Denise Maria do Nascimento.
 Alterações laboratoriais e histopatológicas renais associadas à febre
 chikungunya / Denise Maria do Nascimento Costa. – 2022.
 171 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Vera Magalhães da Silveira.
Coorientadora : Lucila Maria Valente.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife,
2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Vírus Chikungunya. 2. Febre de Chikungunya. 3. Injúria Renal
Aguda. 4. Glomerulopatia. 5. Insuficiência Renal Crônica. I. Silveira, Vera
Magalhães da (Orientadora). II. Valente, Lucila Maria (Coorientadora). III.
Título.

616.9 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2022-157)

DENISE MARIA DO NASCIMENTO COSTA

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAIIS
ASSOCIADAS À FEBRE CHIKUNGUNYA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 23/02/2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Vera Magalhaes da Silveira (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Henrique de Ataíde Mariz (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Gil Eanes Santana Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Aos meus filhos Hugo e Luísa, para que possa
servir como estímulo para a busca de seus
objetivos no futuro.

À minha família, amigos, professores e aos
pacientes que tornaram este trabalho possível.

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos Hugo e Luísa, inspirações para a minha vida e motivos para buscar sempre o que há de melhor de mim. Ao meu marido Pedro e sua (minha) família, pelo incentivo, e pelos muitos momentos de ajuda, sempre trazendo carinho e conforto. Aos meus pais, Marilene e Firmino, pelos exemplos, incentivo e esforços em proporcionar a melhor educação. Ao meu irmão e amigo, Pedro, minha cunhada Carolina e minha sobrinha, Letícia. À Dra Vera Magalhães, por seus conhecimentos e acolhimento. À Dra Lucila Valente, pelo exemplo de conhecimento e dedicação ao trabalho, pela confiança e pela ajuda em todas as etapas da minha vida profissional. À Dra Ângela Duarte, Dra Cláudia Marques e à toda a equipe da Reumatologia, pela recepção e ajuda no desenvolvimento da pesquisa. À Dra Maria Rosângela Coelho e à equipe do LIKA, pela realização dos exames laboratoriais e novos conhecimentos proporcionados. Ao Dr Gyl Eanes e ao Dr Precil Diego, que se tornaram grandes parceiros e incentivadores ao longo dessa pesquisa. À Dra Ana Paula Gueiros, exemplo de humanidade e dedicação, Dr Amaro Medeiros e Dr Ruy Lima, pela confiança e oportunidade de trabalhar com o ambulatório de glomerulopatias do IMIP. A todo o grupo de glomerulopatias do Hospital das Clínicas e IMIP, Dra Maria Alina Cavalcante, Dra Gisele Vajgel, Dra Camila Lyra, Dra Rafaella Barros e Dra Carolina Jordão, por tornarem o trabalho mais leve e estimularem a busca constante pela atualização. Ao Dr Emanuel Sarinho, que me acolheu e me orientou em todas as etapas de minha vida acadêmica. A todos os amigos da Nefrologia do HC e do IMIP pelo convívio e exemplo diário. A todos os funcionários do serviço de Nefrologia do HC, que contribuíram para o bom andamento da pesquisa. À equipe docente e técnica do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical pelos ensinamentos e assistência. A todos os pacientes que participaram do estudo, pela disponibilidade e colaboração, sem os quais seria impossível a realização do projeto. A todos que de alguma forma contribuíram para a realização do estudo.

“O que eu penso, não muda nada além do meu pensamento, o que eu faço a partir disso, muda tudo!” (KARNAL, 2019?)

RESUMO

A febre chikungunya foi detectada pela primeira vez no Brasil em 2014, causando uma epidemia subsequente. Além de febre e dor articular, a febre chikungunya pode apresentar-se com formas atípicas, incluindo manifestações renais. A lesão renal relacionada ao vírus chikungunya tem incidência extremamente variável a depender da população avaliada, acometendo de 0,6 a 79% dos pacientes, podendo estar relacionada a alta morbidade e mortalidade. Entretanto, foi apenas descrita em fase aguda da infecção e ainda carece de melhor caracterização. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a ocorrência de lesão renal e investigar a presença de material viral no tecido renal de pacientes afetados por febre chikungunya em diferentes estágios da infecção. Tratou-se de um estudo exploratório, conduzido entre 2018 e 2020, em seis hospitais universitários do Brasil. Dois grupos de pacientes foram avaliados: o primeiro foi composto por pacientes com lesão renal estabelecida após febre chikungunya e comprovada por biópsia; o segundo, pacientes com manifestações crônicas articulares pós-chikungunya, sem lesão renal conhecida. Lesão renal foi investigada através da análise da creatinina sérica e exames urinários para detecção de hematúria e proteinúria, sendo indicada biópsia renal conforme protocolo habitual dos serviços. Partículas e antígenos do vírus chikungunya foram analisados no tecido renal através de imunohistoquímica, e microscopia eletrônica. No primeiro grupo, 15 pacientes com mediana de idade de 32 anos (IQR 17,5 - 41) tiveram lesão renal estabelecida entre 15 dias e 24 meses após CHIK. Creatinina sérica inicial variou de 0,2 a 22,3 mg/dl (mediana 1,2 mg/dl; IQR 1,0 - 5,6), e proteinúria e hematúria foram detectadas em 100% e 80% dos pacientes, respectivamente. Não foram detectados materiais virais no tecido renal. Os achados histopatológicos mais frequentes foram podocitopatias, além de nefrite lúpica classe IV, glomerulonefrite crescêntica, microangiopatia trombótica e nefropatia membranosa. Alelos de risco para desenvolvimento de síndrome hemolítico-urêmica atípica, glomerulosclerose segmentar focal e glomerulopatia colapsante foram detectados em cinco dos sete pacientes com esses diagnósticos. Após seguimento mediano de 12 meses, houve progressão para doença renal crônica em 60% dos casos, sendo dois deles dependentes de diálise. No segundo grupo, 114 pacientes sem lesão renal conhecida e com manifestações crônicas pós-chikungunya foram avaliados quanto a marcadores de lesão renal de forma transversal. A média de idade foi $56,2 \pm 11$ anos e o diagnóstico da infecção havia ocorrido cerca de 35,6 meses antes da avaliação. A média de creatinina foi $0,9 \pm 0,2$ mg/dl e de proteinúria $71,5 \pm 37,5$ mg/dia. Hematúria não glomerular foi detectada em um dos pacientes. Nenhum desses pacientes apresentou critérios para

indicação de biópsia renal, conforme protocolo do serviço. Em conclusão, nossos achados revelam o potencial do vírus chikungunya de desencadear lesões renais com diferentes graus de severidade. Entretanto, a hipótese de que o vírus pode se replicar a longo prazo no tecido renal, nos parece improvável.

Palavras-chave: vírus chikungunya; febre chikungunya; lesão renal aguda; glomerulopatia; doença renal crônica.

ABSTRACT

Chikungunya fever was first detected in Brazil in 2014, causing a subsequent epidemic. In addition to fever and joint pain, chikungunya fever may present with atypical forms, including renal manifestations. Renal injury related to chikungunya virus has an extremely variable incidence depending on the population evaluated, affecting 0.6 to 79% of patients and may be related to high morbidity and mortality. However, it was only described in the acute phase of infection and still lacks better characterization. Thus, the objective of this study was to evaluate the occurrence of kidney injury and to detect viral material in the renal tissue of patients affected by chikungunya fever at different stages of infection. This was an exploratory study conducted between 2018 and 2020 in six university hospitals in Brazil. Two groups of patients were evaluated: the first was composed of patients with biopsy-proven kidney injury with onset after chikungunya fever and the second were patients followed-up with chronic joint manifestations after infection without known renal injury. Kidney injury was investigated through serum creatinine analysis and urinary tests for hematuria and proteinuria detection, and renal biopsy was indicated according to the usual site protocol. Viral material was analyzed in renal tissue through immunohistochemistry and electron microscopy. In the first group, 15 patients with a median age of 32 years (IQR 17.5 - 41) had kidney injury established between 15 days and 24 months after chikungunya fever. Initial serum creatinine ranged from 0.2 to 22.3 mg/dl (median 1.2 mg/dl; IQR 1.0 - 5.6), and proteinuria and hematuria were detected in 100% and 80% of patients, respectively. No viral material was detected in the renal tissue. The most frequent histopathological findings were podocytopathies, but class IV lupus nephritis, crescentic glomerulonephritis, thrombotic microangiopathy and membranous nephropathy were also found. High-risk alleles for atypical hemolytic uremic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy were detected in five of seven patients with these diagnoses. After median follow-up of 12 months, there was progression to chronic kidney disease in 60% of the cases, two of them dependent on dialysis. In the second group, 114 patients with chronic manifestations after chikungunya fever without known kidney injury were assessed for kidney injury markers in a cross-sectional way. The mean age was 56.2 years (SD 11) and the diagnosis of infection had occurred about 35.6 months before the evaluation. The mean creatinine was 0.9 mg/dl (SD 0.2) and proteinuria 71.5 mg/day (SD 37.5). Non-glomerular hematuria was detected in one of the patients. There was no indication of renal biopsy in this group, according to the service protocol. In conclusion, our findings indicate that

chikungunya virus may potentially trigger kidney lesions with varying degrees of severity. However, the hypothesis that the virus may replicate in long-term in renal tissue seems unlikely.

Keywords: chikungunya virus; chikungunya fever; acute kidney injury; glomerulopathy; chronic kidney disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Evolução temporal dos casos registrados e confirmados de febre chikungunya no Brasil, de 2014 a 2018.....	20
Figura 2 -	Distribuição geográfica do vírus chikungunya de acordo com seus genótipos e vetores principais.....	21
Figura 3 -	Estrutura e genética do CHIKV.....	22
Figura 4 -	Modelo de resposta imune em pacientes infectados pelo vírus chikungunya.....	23
Figura 5 -	Modelo teórico proposto para os mecanismos de lesão renal associados à febre chikungunya.....	32
Figura 6 -	Fluxograma de coleta de dados da pesquisa.....	37
Figura 1 -	Fluxograma do estudo.....	48
Figura 2 -	Achados histopatológicos renais de 11 pacientes com infecção por febre chikungunya.....	51
Figura 1 -	Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA ScR.....	70
Figura 2 -	Mecanismos propostos para a fisiopatologia da lesão renal relacionada a febre chikungunya.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com lesão renal comprovada por biópsia associada a febre chikungunya.....	49
Tabela 2 -	Achados histopatológicos renais de pacientes com lesão renal comprovada por biópsia associada a febre chikungunya.....	50
Tabela 3 -	Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes acompanhados por manifestações crônicas articulares pós-febre chikungunya no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.....	53
Tabela 1 -	Características dos pacientes com anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya detectáveis a longo prazo (CHIKV-IgM) no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil	62
Tabela 2 -	Características de 57 pacientes com febre chikungunya persistente (CHIK) há mais de 12 meses, monitorados no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.....	63
Tabela 3 -	Estudos a respeito da persistência de anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya (CHIKV-IgM) de acordo com o tempo decorrido após a febre chikungunya e o país de avaliação.....	64
Tabela 1 -	Lesão renal aguda em pacientes com febre chikungunya.....	72
Tabela 2 -	Achados histopatológicos renais em pacientes com febre chikungunya..	76
Tabela 3 -	Impacto da lesão renal aguda na evolução da febre chikungunya.....	78
Tabela 4 -	Impacto da doença renal crônica na evolução da febre chikungunya.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
APOL1	Apolipoproteína 1
CFB	Fator de complemento B
CFH	Fator H do complemento
CFHR	Proteínas relacionadas com o fator de complemento H
CFI	Fator I do complemento
CHIK	Febre chikungunya
CHIKV	Vírus chikungunya
CHIKV-IgM	Anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DGKE	Gene da diacilglicerina epsilon
DM	Diabetes Mellitus
DO	Densidade óptica
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
ECSA	Genótipo Leste-Centro-Sul Africano
GESF	Glomeruloesclerose segmentar focal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC – UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IQR	Intervalo interquartil
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
LRA	Lesão renal aguda
MCP	Proteína do cofator de membrana
MCP-1/CCL2	Proteína quimiotática de monócitos
NK	Células <i>natural-killer</i>
ORF	Cadeias longas abertas para leitura
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucléico

RPC	Relação proteína/creatinina urinária
SHUa	Síndrome hemolítico-urêmica atípica
TFG	Taxa de filtração glomerular
THBD	Trombomodulina
TRS	Terapia renal substitutiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	HISTÓRICO.....	19
2.2	EPIDEMIOLOGIA E ESTRUTURA VIRAL.....	20
2.3	RESPOSTA IMUNE AO VÍRUS CHIKUNGUNYA.....	22
2.3.1	Resposta imune na fase aguda da febre chikungunya	22
2.3.2	Resposta imune na fase crônica da febre chikungunya.....	24
2.4	QUADRO CLÍNICO.....	25
2.4.1	Manifestações atípicas.....	26
2.4.1.1	Manifestações renais.....	27
2.4.1.1.1	<i>Caracterização da incidência e alterações laboratoriais da lesão renal aguda associada à febre chikungunya.....</i>	<i>27</i>
2.4.1.1.2	<i>Alterações histopatológicas renais associadas à febre chikungunya.....</i>	<i>29</i>
2.4.1.1.3	<i>Mecanismos de lesão renal associadas à febre chikungunya</i>	<i>30</i>
3	HIPÓTESE E MODELO TEÓRICO.....	32
3.1	HIPÓTESE.....	32
3.2	MODELO TEÓRICO.....	32
4	OBJETIVOS	33
4.1	OBJETIVO GERAL.....	33
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
5	METODOLOGIA.....	34
5.1	DESENHO DO ESTUDO, LOCAL E PERÍODO.....	34
5.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	34
5.2.1	Critérios de inclusão.....	35
5.2.2	Critérios de exclusão.....	35
5.3	AMOSTRA.....	35
5.3.1	Tipo de amostragem.....	35
5.3.2	Cálculo amostral.....	35
5.4	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	36
5.4.1	Coleta de dados.....	36

5.4.2	Exames laboratoriais.....	37
5.4.2.1	Sorologia para vírus chikungunya.....	37
5.4.2.2	Testes genéticos.....	38
5.4.2.3	Análise de amostras de urina.....	39
5.4.3	Biópsia renal.....	40
5.5	DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS.....	40
5.5.1	Definição de termos.....	40
5.5.2	Variáveis.....	41
5.5.2.1	Variáveis independentes.....	41
5.5.2.2	Variáveis dependentes.....	41
6	RESULTADOS.....	44
6.1	ARTIGO ORIGINAL 1 – VÍRUS CHIKUNGUNYA COMO UM GATILHO PARA DIFERENTES DISTÚRBIOS RENAI: ESTUDO EXPLORATÓRIO.....	44
6.2	ARTIGO ORIGINAL 2 – PERSISTÊNCIA A LONGO PRAZO DO ANTICORPO SÉRICO IGM-ESPECÍFICO ANTI-CHIKUNGUNYA - SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES BRASILEIROS	60
6.3	ARTIGO 3 (REVISÃO) – QUAL A RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS CHIKUNGUNYA E OS RINS? UMA REVISÃO DE ESCOPO.....	68
7	CONCLUSÕES.....	97
	REFERÊNCIAS.....	98
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	108
	APÊNDICE B – Ficha de coleta.....	111
	APÊNDICE C - Versão do artigo 1 publicado em inglês.....	114
	APÊNDICE D - Versão do artigo 2 publicado em inglês.....	131
	APÊNDICE E - Versão do artigo 3 submetido à publicação em inglês.	139
	ANEXO A - Definição e classificação de lesão renal aguda (LRA) de acordo com os estágios do KDIGO 2012.....	170
	ANEXO B – Definição e classificação de doença renal crônica (DRC) de acordo com os estágios do KDIGO 2013	171

1 INTRODUÇÃO

Durante e após o recente surto de febre chikungunya (CHIK) no Recife, em 2015 e 2016, centros de referência em Nefrologia da cidade detectaram o surgimento de lesão renal em indivíduos previamente hígidos, bem como piora de função renal e de proteinúria em portadores de doenças renais crônicas (DRC) que apresentaram queixas compatíveis com esta arbovirose. Essas alterações foram detectadas em diferentes fases clínicas da CHIK, ocorrendo de forma transitória ou persistente.

Entretanto, até este momento, a literatura a respeito da associação entre lesão renal e o vírus chikungunya (CHIKV) é limitada a estudos que relatam a ocorrência de alterações renais na fase aguda da infecção, com poucas informações detalhadas a respeito dos achados laboratoriais e histopatológicos. Já o acometimento renal associado às fases subaguda ou crônica da CHIK não foi descrito até o momento.

A incidência de lesão renal aguda (LRA) pode ser extremamente variável a depender da população analisada, com resultados que variam entre 0,6% e 79% dos pacientes hospitalizados em fase aguda da CHIK (LEMANT et al., 2008; SISSOKO et al., 2008). Nos estudos com as maiores casuísticas, realizados com pacientes com manifestações atípicas da CHIK, a incidência de LRA variou entre 20 e 26% (DORLÉANS et al., 2018; ECONOMOPOULOU et al., 2009). Além de resultados discordantes, nestes estudos não há a definição de LRA utilizada ou descrição dos achados laboratoriais encontrados nos pacientes acometidos. Nos poucos estudos que utilizam claras definições de LRA, a incidência dessa complicação varia entre 21 e 45% (BONIFAY ID et al., 2018; MESQUITA et al., 2021; PERTI et al., 2016), estando relacionada, principalmente, às manifestações severas e choque séptico (ROLLÉ et al., 2016).

Poucos estudos analisaram o tecido renal dos pacientes com LRA associadas a CHIK, não encontrando um padrão específico de envolvimento. O primeiro caso, tratou de uma paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico, falecida após síndrome do anticorpo antifosfolípideo catastrófica fatal desencadeada por CHIK, cuja necrópsia demonstrou necrose tubular aguda (BETANCUR et al., 2016). Posteriormente, duas séries de casos fatais após CHIK trouxeram novos dados a respeito de achados histopatológicos renais. Análise do tecido renal *postmortem* de 24 pacientes detectou predomínio de nefrite intersticial aguda e edema/congestão glomerular, com achados ainda de necrose tubular aguda, nefroesclerose, fibrose intersticial, infiltração mononuclear e glomerulonefrite membranoproliferativa (MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020). Sharp et al. (2020), além de descrever os achados histopatológicos, detectaram antígenos do CHIKV no tecido renal de seis (55%)

pacientes, sem evidenciar lesão renal direta causada pelo vírus (SHARP et al., 2020). Até o momento, seis amostras de tecido renal *in vivo* foram analisadas, com predomínio de nefrite intersticial e injúria tubular, além de células epitelióides não necrotizantes, granulomas de células gigantes, um novo caso de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) e microangiopatia trombótica (AURORE et al., 2021; COELHO JÚNIOR et al., 2021). Antígenos virais foram detectados nas células tubulares de quatro amostras avaliadas (AURORE et al., 2021).

A CHIK pode ainda evoluir para fases subaguda e crônica, por motivos não totalmente esclarecidos. Alguns dos mecanismos implicados envolvem a persistência de anticorpos vírus específicos do tipo IgM após a fase aguda, bem como a alteração da resposta imune com formação de autoanticorpos, incluindo aqueles com reconhecida capacidade de lesão renal, como crioglobulinas (BORGHERINI et al., 2008; MALVY et al., 2009; OLIVER et al., 2009; PETITDEMANGE; WAUQUIER; VIEILLARD, 2015; RAMOS-CASALS et al., 2012). Outros autores demonstraram a capacidade de persistência do CHIKV em alguns tecidos e órgãos, especialmente aqueles ricos em macrófagos, nos levando à hipótese de que o tecido renal poderia ser alvo deste vírus também em uma fase mais avançada da doença (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010). Até o momento, entretanto, não há evidências de acometimento renal nas fases subaguda e crônica da CHIK.

Pelo exposto, este estudo propôs-se a investigar lesão renal em indivíduos acometidos por CHIK, em diferentes fases da doença, em hospitais universitários. Esses resultados são importantes para sublinhar a importância da realização de testes simples e baratos na triagem da lesão renal relacionada ao CHIKV. Embora, até o momento, não haja tratamento antiviral específico contra a CHIK, o reconhecimento imediato dessa complicação potencialmente grave, pode ser essencial para um melhor tratamento e desfecho. A detecção precoce de lesão renal pode estar relacionada a maior sobrevida renal, reduzindo os impactos econômicos, sociais e psicológicos causados pela necessidade de terapia de substituição renal em casos de doença renal crônica terminal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

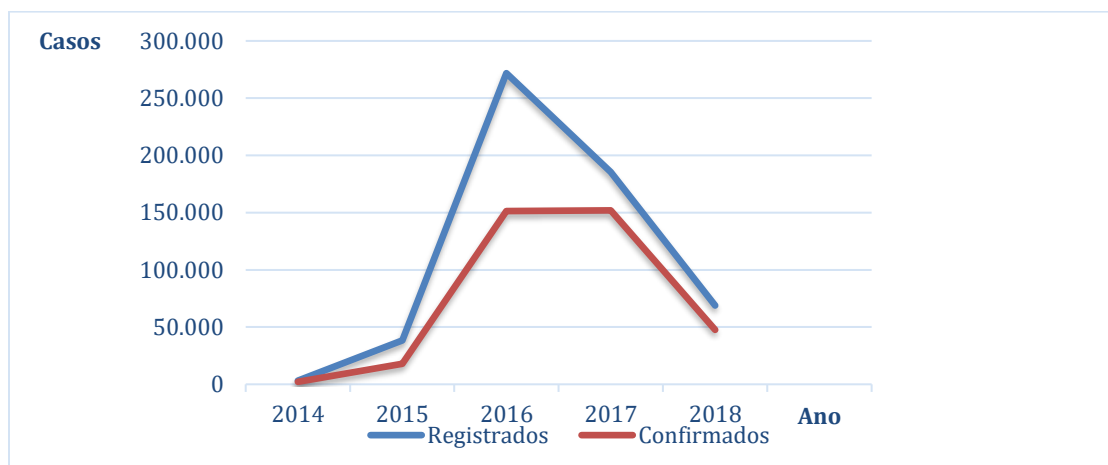
2.1 HISTÓRICO

O CHIKV foi isolado inicialmente na Tanzânia em 1952 e seu nome, derivado de uma palavra da língua Makonde, significa “aqueles que se dobram”, referindo-se à aparência encurvada daqueles que sofrem com a artralgia intensa e característica da doença (LUMSDEN, 1955; ROBINSON, 1955). Por muitos anos, a CHIK permaneceu confinada a regiões localizadas da Ásia e África, até que grandes surtos na Índia e nas ilhas Reunião, Comores e Maldivas em 2005 e 2006, reacenderam o interesse pela doença (MANZOOOR et al., 2021). Estas epidemias foram responsáveis pelo acometimento de mais de 1,5 milhões de pessoas, sendo muitas delas com manifestações atípicas e com mortalidade superior àquela apresentada em surtos anteriores (BURT et al., 2012; LEMANT et al., 2008).

Com a expansão das viagens globais, o mundo ocidental também passou a apresentar aumento do número de casos desta doença. Em 2007, a Itália apresentou pequeno surto epidêmico causado por um caso importado, porém com disseminação ocasionada por mosquitos locais infectados, levando a cerca de 250 casos autóctones (REZZA et al., 2007). Posteriormente, novos casos importados foram ainda relatados nos Estados Unidos e na Espanha (GIBNEY et al., 2011; RICHI et al., 2016).

Em 2013, os primeiros casos de transmissão local foram relatados nas Américas, na Guiana Francesa, República Dominicana, Ilhas Virgens Britânicas, Guadalupe, Saint Martin, Martinica e Saint Barth (KRAEMER et al., 2015). No Brasil, os primeiros casos de transmissão do CHIKV foram confirmados em setembro de 2014, no Amapá e na Bahia (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015). Desde então, mais de 560.000 casos suspeitos foram notificados, sendo 65,3% destes confirmados por avaliação clínica ou laboratorial (Figura 1). Possivelmente, esta é apenas uma parte do problema, já que muitos casos não são notificados, alguns podem ser erroneamente registrados como infecção pelos vírus da dengue ou Zika, devido a semelhança dos sintomas e alguns não são confirmados.

Figura 1 - Evolução temporal dos casos registrados e confirmados de febre chikungunya no Brasil, de 2014 a 2018.



Fonte: Costa (2022)

O nordeste do Brasil, em especial o estado de Pernambuco, foi intensamente afetado pela recente epidemia. Enquanto a taxa de incidência de CHIK no país foi de 133 casos/100.000 habitantes, esta mesma taxa foi de 415,7 casos/100.000 habitantes no Nordeste e, 522,3 casos/100.000 habitantes em Pernambuco. Uma característica marcante das recentes epidemias foi a elevada taxa de ataque do CHIKV, variando de 38 a 63%, porém, com baixa letalidade. O Nordeste, entretanto, apresentou 196 óbitos confirmados em 2016, sendo Pernambuco o estado com a maior mortalidade pela doença naquele ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2016). Apesar da baixa letalidade, a CHIK pode estar relacionada a significativa morbidade devido à artralgia persistente, tendo como consequência a redução da produtividade e da qualidade de vida (SCHILTE et al., 2013).

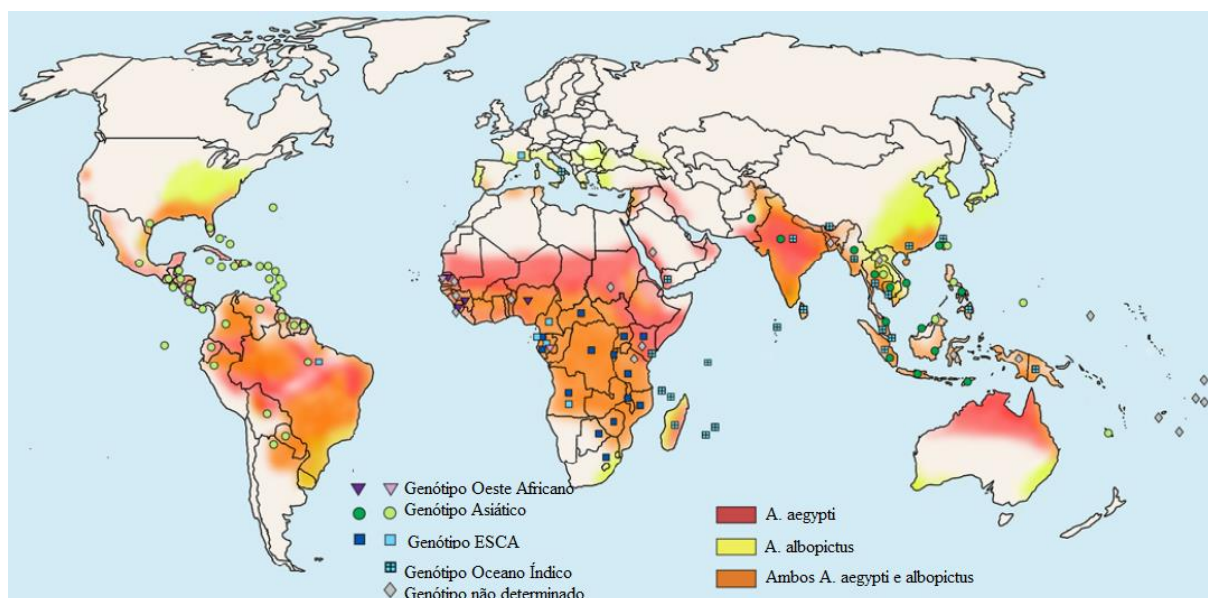
2.2 EPIDEMIOLOGIA E ESTRUTURA VIRAL

A CHIK é decorrente da infecção por um arbovírus, vírus que tem sua replicação e transmissão veiculada por artrópodes (*Arthropod-borne virus*). Os arbovírus que causam doenças em humanos são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (RUST, 2012). O CHIKV pertencente à família *Togaviridae*, do gênero *Alphavirus* (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012). Sua replicação e transmissão ocorrem principalmente através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti*, com ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais, e *Aedes albopictus*, com capacidade de disseminação em regiões temperadas (KAMAL ID et al., 2018;

SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012). A transmissão pode ocorrer ainda pelas vias neonatal e transfusional (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015).

Até o momento, quatro genótipos do CHIKV foram identificados: Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Oeste Africano, Asiático e Oceano Índico. O ECSA e o Oeste Africano foram os primeiros a serem descritos, representam linhagens endêmicas e foram responsáveis por epidemias na África subsaariana. O genótipo Asiático provocou epidemias na Índia e Ásia, onde continua circulando em ciclos de transmissão enzoóticos, através do *Aedes aegypti* (SILVA; DERMODY, 2017; VOLK et al., 2010). Já epidemias em ilhas do Oceano Índico e Ásia, entre 2005 e 2011, foram resultantes da linhagem Oceano Índico. Esse genótipo sofreu uma série de adaptações nos genes da proteína do envelope, possibilitando o aumento da transmissibilidade pelo mosquito *A. albopictus* também em regiões temperadas (TSETSARKIN et al., 2014). No Brasil, análises epidemiológicas e filogenéticas indicaram que possivelmente o genótipo ECSA entrou no Brasil por Feira de Santana, proveniente de Angola. Ainda, que o genótipo Asiático entrou pelo Oiapoque, sendo proveniente da Guiana Francesa (NUNES et al., 2015) (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição geográfica do vírus chikungunya de acordo com seus genótipos e vetores principais

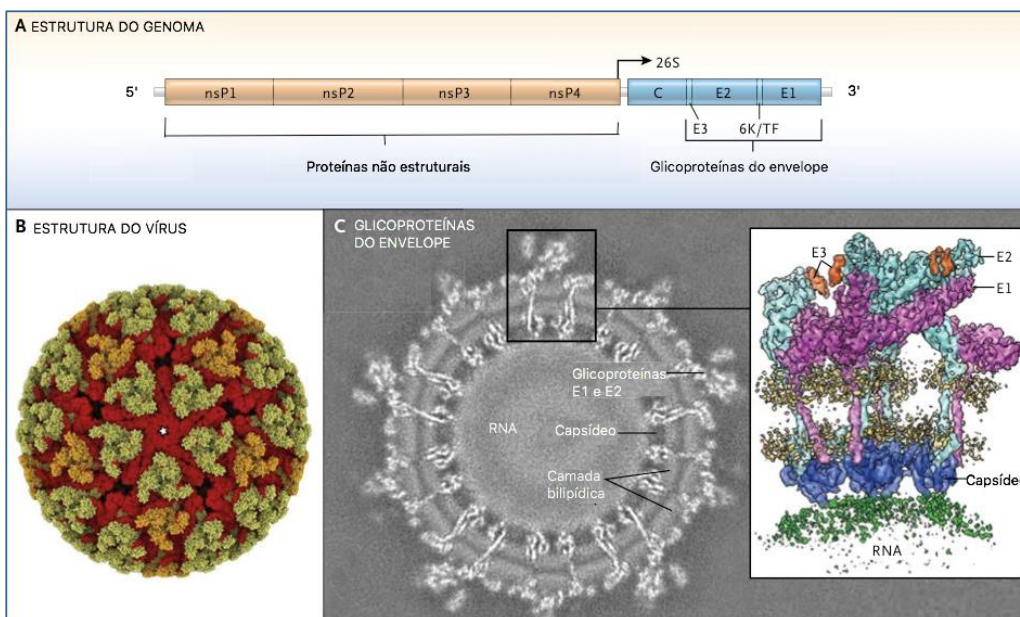


Fonte: Adaptado de Silva e Dermody (2017)

O genoma do CHIKV é composto por um RNA de fita simples que atua como mensageiro durante o processo de replicação, codificando diretamente as proteínas virais. O RNA contém duas cadeias longas abertas para leitura (ORF) separadas por uma sequência não-

codificante curta (VOSS et al., 2010; WEAVER; LECUIT, 2015). Na extremidade 5' são codificadas quatro proteínas não estruturais (nsP1, 2, 3 e 4), enquanto na extremidade 3' são codificadas seis proteínas estruturais (C, E3, E2, 6K, TF e E1). Estas proteínas do envelope estão relacionadas com a capacidade de ligação e infecção do CHIKV às células do hospedeiro (JOSE; SNYDER; KUHN, 2009; VOSS et al., 2010) (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura e genética do CHIKV



(A) Genoma do CHIKV, com proteínas não estruturais (nsP1–nsP4) e estruturais (capsídeo, E1–E3 glicoproteínas de envelope e 6K/TF). (B) Estrutura do vírus. (C) Proteínas estruturais do envelope viral em resolução atômica e microscopia crioeletrônica de alta resolução. Fonte: Adaptado de Weaver e Lecuit (2015).

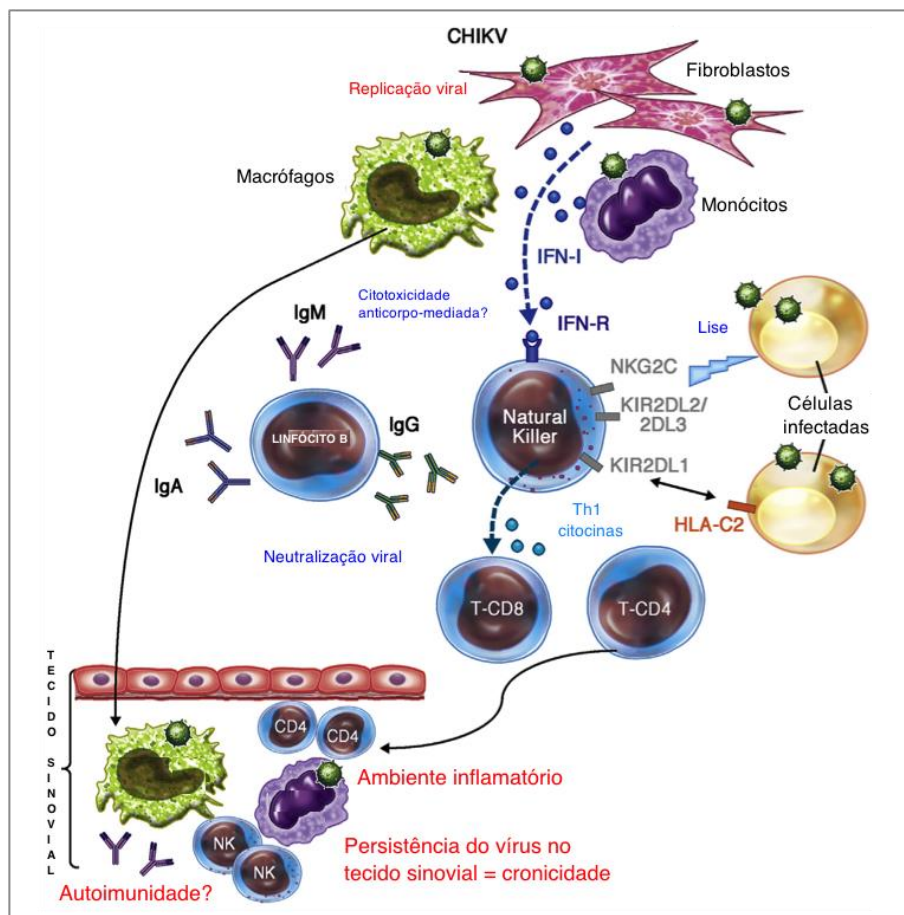
2.3 RESPOSTA IMUNE AO VÍRUS CHIKUNGUNYA

2.3.1 Resposta imune na fase aguda da febre chikungunya

Após a picada do mosquito, o CHIKV infecta primordialmente células epiteliais e fibroblastos dermais, células que permitem a replicação viral, com posterior estímulo à resposta imune (Figura 4) (SOURISSEAU et al., 2007; THON-HON et al., 2012). Durante a fase aguda, que dura cerca de 12 dias, os antígenos virais podem ser detectados nos macrófagos e monócitos sanguíneos (SOURISSEAU et al., 2007). Estas células possuem ampla capacidade de distribuição em órgãos e tecidos, sendo responsáveis pela disseminação do CHIKV para músculos, articulações, e menos comumente, células endoteliais hepáticas e cerebrais, baço e linfonodos (DAS et al., 2010; HER et al., 2010; LABADIE et al., 2010; SILVA; DERMODY,

2017).

Figura 4 - Modelo de resposta imune em pacientes infectados pelo vírus chikungunya.



O CHIKV ativa a resposta do sistema imune inato, levando à produção de interferon-I e estímulo a células *natural-killer* (NK). As NK têm como mecanismo citotoxicidade de células, além de recrutar linfócitos T através da produção de citocinas Th1. Anticorpos específicos atuam para controle da viremia. Linfócitos T e macrófagos podem participar da persistência do vírus e desenvolvimento de inflamação em tecido sinovial em casos crônicos da doença. Fonte: Adaptado de Petitdamange, Wauquier e Vieillard (2014).

Ainda nessa fase, há ativação da resposta imune inata, desempenhando papel central para controle precoce da infecção pelo CHIKV (HER et al., 2010; NG et al., 2009). Há uma intensa resposta inflamatória, com produção de interferons (IFN), liberação de interleucina-6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1/CCL2), que se correlacionam positivamente com a carga viral do paciente (CHOW et al., 2011; HER et al., 2010; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010). Os macrófagos são as principais fontes de MCP-1/CCL2, regulam a infiltração de monócitos e de células *natural-killer* (NK) nos sítios de infecção (SRIVASTAVA et al., 2020). As NK são ativadas para auxílio do clareamento viral, entretanto,

a indução de apoptose e autofagia das células infectadas, pode se tornar um importante mecanismo de disseminação viral para células não infectadas, sem exposição extracelular a mediadores e células imunes (JOUBERT et al., 2012; KREJBICH-TROTOT et al., 2011; LONG; HEISE, 2015).

Alguns pacientes evoluem com formas atípicas da CHIK, por mecanismos pouco esclarecidos. De forma geral, a patogênese do CHIKV parece estar intimamente associada ao desbalanço de mediadores imunes necessários para a defesa viral e aos mecanismos de resposta imune, que variam em cada indivíduo (BURT et al., 2017). Alguns autores demonstraram *up-regulation* de citocinas pró-inflamatórias e de seus fatores reguladores, que apesar de ajudarem a bloquear a formação de proteínas pelo CHIKV, têm atuação limitada em neonatos, idosos e pacientes com comorbidades, que são mais propensos à essas manifestações (GANESAN; DUAN; REID, 2017; NG et al., 2009; SILVA; DERMODY, 2017). Há ainda a possibilidade de que estes casos ocorram devido a lesão viral direta ou a resposta autoimune desencadeada pela infecção (CERNY et al., 2017; TANAY, 2017).

Posteriormente, os títulos dos vírus reduzem na medida em que a resposta imune adaptativa específica para CHIKV surge. Além dos mecanismos descritos, a fase aguda também apresenta ativação de células T CD8⁺ e, em estágios mais tardios, há um *switch* de ativação para células T CD4⁺, relacionadas ao clareamento viral (HOARAU et al., 2010; SILVA; DERMODY, 2017; WAUQUIER et al., 2011). Há ainda ativação de células B, com produção de imunoglobulinas específicas, essenciais ao controle da viremia. É esperada a detecção da IgM sérica a partir do segundo dia da infecção até cerca de 3 meses após (GRIVARD et al., 2007a). Entretanto, alguns autores demonstraram persistência de IgM em fase crônica doença, eventualmente relacionada a viremia persistente (CHOPRA et al., 2008; COSTA et al., 2021; LABADIE et al., 2010; MALVY et al., 2009). Já a produção de IgG, com atividade neutralizante, é esperada a partir do quarto dia da infecção (SRIVASTAVA et al., 2020).

2.3.2 Resposta imune na fase crônica da febre chikungunya

A fase crônica da doença ocorre em cerca de metade dos pacientes acometidos e pode estar relacionada à persistência do CHIKV em tecidos humanos após a fase aguda da doença, a despeito do clareamento viral no sangue (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2015). Hoarau et al. (2010), por exemplo, detectaram ácido ribonucléico (RNA) e proteínas virais em macrófagos perivasculares sinoviais de um paciente 18 meses após o quadro inicial (HOARAU et al., 2010). No mesmo ano, Labadie et al. (2010),

em modelo animal, reforçaram o achado de que macrófagos e, em menor extensão, células endoteliais, são os principais reservatórios deste vírus em estágios tardios da infecção. RNA viral foi detectado através de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tecidos linfóides, fígado, articulações e músculo, com capacidade de replicação em alguns destes tecidos por até três meses após a infecção (LABADIE et al., 2010; POO et al., 2014).

Apesar dos mecanismos da doença crônica causada pelo CHIKV ainda permanecerem pouco compreendidos, sabe-se que o desbalanço de mediadores imunes necessário para a defesa viral, na fase aguda ou de convalescença, contribui para esta evolução. Além da detecção de marcadores de inflamação como IFN, IL-6, IL-8, MCP-1/CCL2 associados à persistência viral, há ainda a capacidade do CHIKV de ocasionar dano tecidual direto, bem como desenvolvimento de autoimunidade (HOARAU et al., 2010; PETITDEMANGE; WAUQUIER; VIEILLARD, 2015; SILVA; DERMODY, 2017; SRIVASTAVA et al., 2020; TANAY, 2017).

2.4 QUADRO CLÍNICO

O período de incubação da CHIK varia de um a 12 dias. Em seguida, inicia-se a fase aguda, caracterizada por febre elevada e dor articular severa, podendo ser acompanhada por mialgia, cefaléia, fotofobia e rash (BURT et al., 2017). Raramente, a doença pode ser assintomática, ocorrendo em cerca de 3 - 5% dos pacientes com sorologia positiva (QUEYRIAUX et al., 2008). A dor articular é o sintoma mais característico e debilitante da doença, apresentando-se frequentemente de forma simétrica, com acometimento de mais de uma articulação. Os sinais e sintomas agudos tendem a se resolver dentro de uma a duas semanas, entretanto, a artralgia pode persistir por meses a anos, sendo o sintoma predominante nas fases subaguda e crônica da doença (MARQUES et al., 2017; VIJAYAN; SUKUMARAN, 2016).

A fase subaguda, com duração de 15 dias até três meses, caracteriza-se principalmente pelo desaparecimento da febre, porém com persistência ou até exacerbação das dores articulares após a fase aguda. Quando os sintomas persistem além de três meses, define-se como fase crônica da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015; MARQUES et al., 2017). Nestas fases, outras manifestações clínicas podem eventualmente estar presentes e variar de acordo com o sexo e a idade. Exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais parecem estar mais associados ao sexo feminino. Dor articular, edema e maior duração da febre são prevalentes quanto maior a idade do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015).

A progressão para artralgia persistente tem sido analisada em diversos estudos, podendo estar presente em 57% dos pacientes após 15 meses da infecção inicial (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2015; SISSOKO et al., 2009). A fase crônica pode estar associada a fatores de risco como idade > 45 anos, artropatia inflamatória crônica pré-existente e severidade de sintomas durante a fase aguda (GÉRARDIN et al., 2013). As manifestações reumatológicas nessa fase da doença são de dois tipos principais: dores crônicas com fácil resposta à terapêutica e manifestações deformantes e destrutivas, demonstrando que os mecanismos de resposta à mesma doença podem ser diferentes (JAVELLE et al., 2015; SILVA; DERMODY, 2017).

2.4.1 Manifestações atípicas

Em geral, a CHIK não é uma doença considerada grave, entretanto diversos casos de manifestações atípicas leves e severas foram descritos, especialmente durante períodos de epidemias. Em epidemia nas ilhas Reunião, por exemplo, onde 34% dos habitantes foram acometidos pela CHIK, 0,3% dos pacientes apresentaram manifestações atípicas, sendo graves em 29% e fatais em 10,7% dos casos (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Apesar de acometer indivíduos jovens e hígidos, as apresentações graves e letais são mais comuns naqueles com comorbidades e nos extremos de idades (ECONOMOPOULOU et al., 2009; LEMANT et al., 2008). Doenças respiratórias e cardíacas subjacentes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) antes da hospitalização podem aumentar em até três vezes a chance de ocorrer uma apresentação grave da CHIK. Já o abuso de álcool e idade acima de 85 anos estiveram associadas a maior probabilidade de óbito (RR = 1,4; IC95% 4,9- 26,5 e RR = 3,5; IC95% 1,6 - 7,8, respectivamente) (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Entretanto, em muitos casos, não é possível estabelecer a relação causal dos eventos com a infecção viral.

Dentre as principais manifestações atípicas, as mais comuns são as cardiovasculares (37%), incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, miocardite e pericardite. Em cerca de 50% dos casos há cardiopatia prévia, HAS ou diabetes mellitus (DM) (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Já entre os pacientes com formas neurológicas, segunda manifestação atípica mais frequente, foram descritas meningoencefalite, encefalopatia, paralisia aguda flácida, síndrome de Guillain-Barré, havendo doenças neurológicas subjacentes, HAS e DM em alguns destes casos (ARPINO; CURATOLO; REZZA, 2009; BURT et al., 2012; ECONOMOPOULOU et al., 2009). Apresentações severas cutâneas também foram descritas, incluindo úlceras aftosas, lesões vesico-bolhosas, vasculíticas e equimóticas, linfedema e necrose de nariz (INAMADAR

et al., 2008; TORRES et al., 2015). O caráter multisistêmico que a infecção pelo CHIKV pode apresentar fica ainda mais evidente com as descrições de acometimento hepático, pulmonar, oftalmológico e renal (ECONOMOPOULOU et al., 2009; MAHENDRADAS et al., 2008; TANDALE et al., 2015).

2.4.1.1 Manifestações renais

Estudos a respeito da associação entre CHIK e lesão renal são escassos e carecem de melhor caracterização. A literatura atual dispõe de estudos apenas em fase aguda da infecção, com incidência de LRA variável, especialmente a depender da população avaliada. Algumas formas de acometimento renal descritas são relacionadas a toxicidade por drogas, rabdomiólise, sepse, microangiopatia trombótica e lesão pré-renal (CHUNG; CHLEBICKI, 2013; COELHO JÚNIOR JL et al., 2021; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; HAMID et al., 2018; MAHENDRADAS et al., 2008; NKOGHE et al., 2012; ROLLÉ et al., 2016; SAM et al., 2010). Os poucos estudos com biópsias renais demonstram predomínio de nefrite intersticial aguda com infiltrado mononuclear, congestão glomerular, injúria tubular e nefroesclerose (AURORE et al., 2021; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020). Apesar da identificação de material viral em tecido renal, não foi demonstrado efeito citopático evidente causado pelo CHIKV (AURORE et al., 2021; SHARP et al., 2020). Já em fases subaguda e crônica da CHIK, não há estudos que avaliem a marcadores de função renal nos pacientes que persistem sintomáticos.

2.4.1.1.1 Caracterização da incidência e alterações laboratoriais da lesão renal aguda associada à febre chikungunya

Considerando que a LRA é uma manifestação atípica da doença, a maioria dos estudos foi realizada com pacientes hospitalizados por CHIK. Nessa população, os primeiros estudos detectaram incidência de LRA variando entre 0,6% e 5,7% (RENAULT et al., 2005; SISSOKO et al., 2008). Já em ambiente de terapia intensiva, esta incidência pode chegar a 79% dos pacientes internados, com cerca de 27% deles necessitando de terapia renal substitutiva (TRS) (LEMANT et al., 2008). Entretanto, nesses estudos, não foram descritas as definições de lesão renal utilizadas. Posteriormente, definindo-se LRA conforme recomendações do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practical Guideline for Acute Kidney Injury* de 2012 (ANEXO A), novos estudos avaliaram pacientes hospitalizados por CHIK (KDIGO, 2012). LRA, definida como KDIGO estágio 2 no estudo de Bonifay et al. (2018), foi

detectada em 5,2% dos pacientes hospitalizados por CHIK e em 18% daqueles com formas severas da doença (BONIFAY ID et al., 2018). Ao englobar todos os estágios do KDIGO, a incidência de LRA pode chegar a 69,7% dos pacientes com KDIGO estágio 1, 18,2% com KDIGO estágio 2 e 36% com KDIGO estágio 3 (MESQUITA et al., 2021; PERTI et al., 2016).

Outros estudos analisaram a LRA em pacientes com manifestações atípicas da CHIK. Dentre pacientes internados por manifestações neurológicas, por exemplo, 49 (49,5%) deles apresentaram LRA, sendo a manifestação atípica mais frequente em um dos centros avaliados. Excluindo-se os pacientes que apresentavam apenas manifestações neurológicas, LRA foi detectada em 71% dos casos (TANDALE et al., 2009). No mesmo ano, 610 pacientes com manifestações atípicas de CHIK durante epidemia nas Ilhas Reunião foram avaliados. Lesão pré-renal foi descrita em 120 (19,7%) pacientes, sendo 41 casos de exacerbações de doença renal crônica (DRC) prévia. Hematúria, achado incomum em casos de etiologia pré-renal, foi detectada em 1% dos pacientes (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Nas Ilhas Martinique e Guadalupe, 26% dos pacientes com manifestações atípicas de CHIK apresentaram LRA, representando 36% daqueles com formas graves e 55,4% dos falecidos (DORLÉANS et al., 2018). Entretanto, esses estudos não foram realizados com o objetivo de caracterizar a LRA associada a CHIK. Possivelmente, esse é um dos motivos de haver limitações quanto aos achados laboratoriais encontrados e definições de LRA e DRC utilizadas nesses estudos.

Poucos estudos descrevem os achados laboratoriais relativos à função renal em pacientes com CHIK. Na Polinésia Francesa, Koeltz et al. (2014) avaliaram 64 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva devido a CHIK, sendo 15 deles com antecedente de DRC. Falência renal foi descrita em 30 (47%) pacientes, todos com necessidade de TRS, sendo a mediana de creatinina sérica na admissão de 1,5 mg/dl (IQR 0,89 – 2,08) (KOELTZ; LASTERE; JEAN-BAPTISTE, 2014). Nas Ilhas Martinique e Guadalupe, a mediana de creatinina sérica de 65 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva foi 1,6 mg/dl (IQR 0,96 – 4,2). Entretanto, 13 pacientes apresentavam diagnóstico prévio de DRC. Vinte e sete (41%) pacientes apresentaram falência renal, sendo TRS necessária em 31% deles (CROSBY et al., 2016). Ainda, Godaert et al. (2017) encontraram creatinina sérica semelhante à admissão hospitalar entre pacientes jovens e idosos acima de 65 anos (1,3 x 1,2 mg/dl; $p = 0,26$) (GODAERT et al., 2017).

De fato, a LRA associada a CHIK parece estar mais relacionada às apresentações atípicas e graves da infecção. Comparando-se pacientes que necessitam de hospitalização com aqueles não hospitalizados, creatinina sérica superior a 1,36 mg/dl é mais frequente no primeiro grupo (36,1% x 13,3%, $p = 0,002$) (BORGHERINI et al., 2007). Além disso, dentre pacientes

hospitalizados, a gravidade da doença também está associada à maior frequência de LRA. Rollé et al. (2016) observaram que pacientes com CHIK grave apresentam maior probabilidade de LRA na admissão hospitalar (50% x 19%, $p = 0,001$) e falência renal no curso da doença (36% x 0%, $p < 0,001$), comparados àqueles com quadros não graves. Sepses graves ou choque séptico também estiveram associadas a maior frequência de LRA na admissão hospitalar (71% x 19%, $p < 0,001$) e no curso da doença (52% x 2%, $p < 0,001$). A mediana da creatinina sérica foi maior no grupo com sepse grave no primeiro dia (1,8 x 1,1 mg/dl; $p = 0,008$) e do segundo ao sétimo dia de internamento (2,6 x 1,1 mg/dl; $p = 0,002$) (ROLLÉ et al., 2016).

Por outro lado, apesar de não haver estudo conclusivo, a viremia isoladamente não parece ter relação direta com a chance de desenvolver LRA (BOWER et al., 2021; DANIS-LOZANO et al., 2017; NKOGHE et al., 2012; STAIKOWSKY et al., 2009). Bower et al. (2021) e Danis-Lozano et al. (2017), por exemplo, não detectaram diferença de creatinina sérica entre pacientes com CHIK em fase virêmica (PCR positivo) e pós virêmica (PCR negativo) (BOWER et al., 2021; DANIS-LOZANO et al., 2017). Staikowsky et al. (2009) também não encontraram diferença de creatinina sérica entre pacientes virêmicos e não virêmicos, porém a creatinina sérica média foi maior ao comparar pacientes virêmicos àqueles sem CHIK (1,26 x 1,01 mg/dl; $p < 0,01$). Entretanto, nesse estudo, 8,3% dos pacientes virêmicos apresentavam diagnóstico prévio de DRC, enquanto os não virêmicos não apresentavam esta comorbidade (STAIKOWSKY et al., 2009). Resultados semelhantes foram encontrados por Nkoghe et al. (2012) que detectaram diferença significativa de creatinina sérica entre pacientes virêmicos, comparados a controles saudáveis (1,09 x 0,8 mg/dl; $p < 0,0001$) (NKOGHE et al., 2012).

2.4.1.1.2 Alterações histopatológicas renais associadas à febre chikungunya

O primeiro caso de LRA associada a CHIK tratou de um garoto com síndrome nefrítica que, por evoluir com remissão espontânea, não foi submetido a biópsia renal. Como apresentava PCR positiva para CHIKV, sem sintomas de infecção, os autores sugeriram que em locais com alta circulação, CHIK deva ser investigada em casos de glomerulopatias sem etiologia definida (SOLANKI; ARYA; MAHESHWARI, 2007). Apenas cerca de 10 anos após, foi realizada a primeira análise histopatológica renal em um paciente acometido por CHIK. Betancur et al. (2016) detectaram necrose tubular aguda em necrópsia de uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico que apresentou síndrome do anticorpo antifosfolípideo catastrófica desencadeada após infecção por CHIKV (BETANCUR et al., 2016).

A maioria dos casos de LRA associada a CHIK submetidos à análise histopatológica renal foram realizados *post-mortem*, na fase aguda da infecção. Mercado et al. (2018) avaliaram necrópsias renais de 13 pacientes com CHIK fatal, com média de creatinina sérica de 3,5 mg/dl. Achados histopatológicos revelaram 11 casos com nefrite intersticial aguda, nove com congestão/edema glomerular, cinco com necrose tubular aguda e nefroesclerose e um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa (MERCADO et al., 2018). Além de descrever achados histopatológicos de glomeruloesclerose (8), arteriosclerose (7), infiltrado intersticial mononuclear (10), fibrose intersticial (7) de 11 pacientes falecidos por CHIK em fase aguda, Sharp et al. (2020), também investigaram antígenos virais no tecido renal. Em seis amostras (55%) a imunohistoquímica resultou positiva para CHIKV em vasos, glomérulos, tecido conjuntivo intersticial, infiltrado inflamatório, epitélio tubular renal (SHARP et al., 2020).

Poucos casos de pacientes acometidos por CHIK tiveram tecido renal analisado *in vivo*. Um caso de microangiopatia trombótica após três dias de sintomas de CHIK, com análise histopatológica demonstrando mesangiólise, edema endotelial e trombos de fibrina em polo vascular, foi recentemente descrito (COELHO JÚNIOR JL et al., 2021). Ainda, Aurore et al. (2021) submeteram a biópsia renal cinco pacientes com LRA após quatro a 14 dias de infecção por CHIKV. Houve predomínio de nefrite intersticial aguda (5) e necrose tubular aguda (4). Foram detectados ainda cilindros pigmentares (2), granulomas epitelióides não necrotizantes com células gigantes (2), arterionefroesclerose (3) e GESF (2), sendo um caso prévio à infecção e um novo caso. Antígenos virais foram detectados através de imunofluorescência em células tubulares dos quatro casos submetidos a essa análise (AURORE et al., 2021). Apesar da detecção de material viral em tecido renal na fase aguda da infecção, até o momento não há evidências de efeito citopático viral direto, bem como da persistência do CHIKV ou de lesão renal a longo prazo decorrente desta infecção.

2.4.1.1.3 Mecanismos de lesão renal associadas à febre chikungunya

Estudos experimentais preliminares demonstraram a expressão de proteínas do CHIKV, bem como a capacidade de replicação viral no tecido renal de modelos animais, levantando a hipótese de que o CHIKV pode apresentar tropismo por este tecido (CAPSTICK et al., 1962; DAVIS; HODGE; CAMPBELL JR, 1971; IGARASHI, 1970; LAD et al., 1993). Após estudos realizados em células humanas, essa hipótese se fortaleceu com a demonstração de que o CHIKV possui capacidade de ligação, infectividade, replicação e indução de apoptose em

células renais (SOURISSEAU et al., 2007; WIKAN et al., 2012). Entretanto, os mecanismos da LRA associada a CHIK ainda não foram esclarecidos.

De forma geral, sabe-se que infecções virais podem levar à ativação tanto da resposta imune inata como adaptativa, a partir da exposição a padrões moleculares associados a patógenos ou padrões moleculares associados a danos (COUSER; JOHNSON, 2014). A resposta pode depender da interação gene-ambiente, ou seja, da susceptibilidade genética do hospedeiro à infecção e/ou ao desenvolvimento de respostas aberrantes dela decorrentes, que determinarão a resposta individual à infecção viral (BRUGGEMAN, 2019; COUSER; JOHNSON, 2014; HUNTER, 2005). A desregulação da resposta imune inclui mecanismos como a evasão imune, que envolvem o mimetismo celular (com produção de proteínas virais que mimetizam as do hospedeiro) e *hijacking* (causando desregulação da homeostase celular), espalhamento ou alteração de conformação de epítomos e efeitos adjuvantes como ativação generalizada de células T e B autorreativas (BEACHBOARD; HORNER, 2016; BRUGGEMAN, 2019; COUSER; JOHNSON, 2014).

Esses mecanismos podem ocasionar dano tecidual renal devido à formação de imunocomplexos ou à ativação do sistema complemento, com consequente liberação de citocinas e outras substâncias inflamatórias, além da possibilidade de haver lesão citopática viral direta (COUSER; JOHNSON, 2014). Assim, a lesão renal associada às infecções virais pode resultar de condições subjacentes desencadeadas por infecções virais, como glomerulopatias e síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), bem como de complicações decorrentes da infecção ou de seu tratamento, alterações hemodinâmicas e rabdomiólise (BRUGGEMAN, 2019; CHUNG; CHLEBICKI, 2013; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; ESTOFOLETE et al., 2019; HAMID et al., 2018; LAI; LAI, 2006; MAHENDRADAS et al., 2008; SAM et al., 2010). O CHIKV, assim como outros vírus, apesar de não ter um mecanismo definido de lesão renal, também parece associado a essa complicação

Além da LRA, algumas infecções virais também podem ocasionar DRC. Um importante mecanismo de lesão renal nestes caso é o estímulo antigênico contínuo, levando à formação sistêmica de imunocomplexos que se ligam a estruturas renais (GUPTA; QUIGG, 2015). Especula-se que as manifestações crônicas da CHIK também tenham mecanismos semelhantes: a persistência do CHIKV ou de debris antigênicos em diversos órgãos e tecidos considerados reservatórios virais servindo como gatilho para a autoimunidade (BURT et al., 2017; COUSER; JOHNSON, 2014; HAESE et al., 2018; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; TANAY, 2017). Entretanto, não há estudos que avaliem marcadores de lesão renal em pacientes com CHIK em fase crônica.

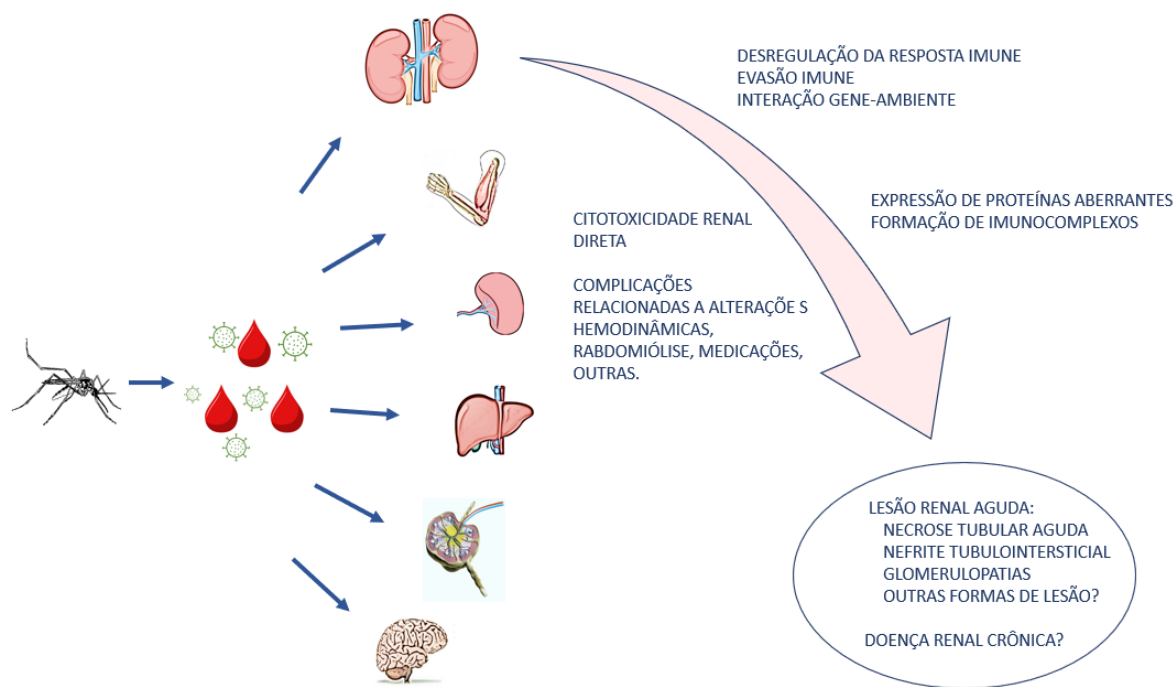
3 HIPÓTESE E MODELO TEÓRICO

3.1 HIPÓTESE

O CHIKV é capaz de infectar e se replicar em células renais, prevalecendo em fase aguda alterações pré-renais e tubulointersticiais e, em fase crônica, alterações tubulointersticiais e glomerulares por deposição de imunocomplexos.

3.2 MODELO TEÓRICO

Figura 5 - Modelo teórico proposto para os mecanismos de lesão renal associados à febre chikungunya



Fonte: Costa (2022)

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as alterações laboratoriais (creatinina sérica, hematúria e proteinúria) e histopatológicas renais (alterações glomerulares, vasculares, tubulointersticiais e presença de material viral) em pacientes acometidos por CHIK, nas diferentes fases clínicas da infecção.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as alterações laboratoriais (creatinina sérica, hematúria e proteinúria) em pacientes encaminhados para serviços de Nefrologia com evidência de lesão renal associada a CHIK, em diferentes fases da infecção;
- Avaliar a frequência de lesão renal, determinada através da alteração de creatinina sérica e/ou presença de hematúria e/ou proteinúria, entre os pacientes em fase crônica de CHIK;
- Identificar condições genéticas e comorbidades associadas a maior risco de desenvolvimento de lesão renal associada a CHIK;
- Descrever e analisar as alterações histopatológicas renais (alterações glomerulares, vasculares e tubulointersticiais) nos pacientes com evidência de lesão renal associada a CHIK submetidos a biópsia renal;
- Identificar a presença de partículas e/ou antígenos do CHIKV no tecido renal dos pacientes submetidos a biópsia, através de imunohistoquímica e microscopia eletrônica.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO, LOCAL E PERÍODO

Estudo do tipo exploratório, realizado entre 2018 e 2020, com a finalidade de detectar alterações renais relacionadas à CHIK. Foram avaliados dois grupos: pacientes encaminhados para serviços de Nefrologia com diagnóstico de lesão renal estabelecida após quadro compatível com infecção por CHIK, e pacientes com manifestações crônicas articulares pós-CHIK sem lesão renal conhecida.

O primeiro de grupo de pacientes foi avaliado de forma observacional longitudinal, a partir do acompanhamento ambulatorial regular no serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC - UFPE). Este ambulatório é referência em doenças renais em todo o Nordeste, no qual são realizados em média 40 atendimentos diários por médicos Nefrologistas e residentes sob supervisão, seguindo rotinas e protocolos específicos do serviço. Posteriormente, foi estabelecida uma parceria com outros centros acadêmicos de referência em Nefrologia da Universidade Federal do Maranhão, Universidade de São Paulo, Universidade Federal da Paraíba, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Universidade Federal do Espírito Santos, dos quais foram incluídos dados de pacientes que também apresentaram lesão renal após CHIK, encaminhados para biópsia renal.

O segundo grupo de pacientes foi avaliado de forma transversal quanto a presença de marcadores de lesão renal. Este grupo foi composto por pacientes com manifestações articulares crônicas decorrentes da CHIK, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do HC – UFPE. Neste ambulatório, cerca de 220 pacientes estavam cadastrados para seguimento, com atendimento semanal médio de 12 pacientes, realizados por médicos Reumatologistas e residentes sob supervisão.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes encaminhados aos serviços de Nefrologia dos centros participantes, com diagnóstico de lesão renal estabelecida após quadro clínico compatível com CHIK. Esses casos foram encaminhados para realização de biópsia renal e foram incluídos no primeiro grupo avaliado.

Para avaliação de lesão renal a longo prazo, pacientes com manifestações articulares persistentes após infecção por CHIK e sem lesão renal conhecida, foram selecionados para o segundo grupo.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 10 anos;
- Pacientes dos serviços de Nefrologia que apresentaram lesão renal estabelecida após sintomas compatíveis com CHIK;
- Pacientes do ambulatório de Reumatologia do HC - UFPE, acompanhados por sintomas subagudos ou crônicos decorrentes de CHIK.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes sem sorologias ou com sorologias IgG e IgM negativas para CHIKV, realizadas através de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA);
- Pacientes com sorologia IgM positiva para outras arboviroses;
- Diagnóstico prévio de hematúria, proteinúria ou DRC estágio 4 ou 5, de acordo com a classificação do KDIGO 2013 (ANEXO B) (KDIGO, 2013);
- Gestantes.

5.3 AMOSTRA

5.3.1 Tipo de amostragem

A amostra foi selecionada por conveniência, a partir da demanda espontânea e consecutiva de atendimento aos pacientes nos ambulatórios dos serviços indicados, entre 2018 e 2020.

5.3.2 Cálculo amostral

No momento do desenho do estudo, não havia dados na literatura a respeito das alterações histopatológicas renais *in vivo* em pacientes com CHIK, exceto por um relato de caso. Assim, todos os pacientes com lesão renal associada a CHIK foram selecionados para análise.

Àquele momento, também não havia estudos disponíveis a respeito da ocorrência de lesão renal em pacientes em fase crônica de CHIK. Assim, conduzimos um estudo inicial com 80 dos 220 pacientes em acompanhamento ambulatorial devido a manifestações crônicas pós-CHIK e encontramos alterações urinárias (hematúria, proteinúria e/ou leucocitúria detectada através de fita reagente de urina) em 9,4% deles. Presumindo uma frequência similar esperada na população, estimamos uma amostra necessária de 83 pacientes para detecção de alterações urinárias associadas a CHIK, considerando uma margem de erro de 5% e 95% de intervalo de confiança, utilizando o StatCalc®.

5.4 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

5.4.1 Coleta de dados

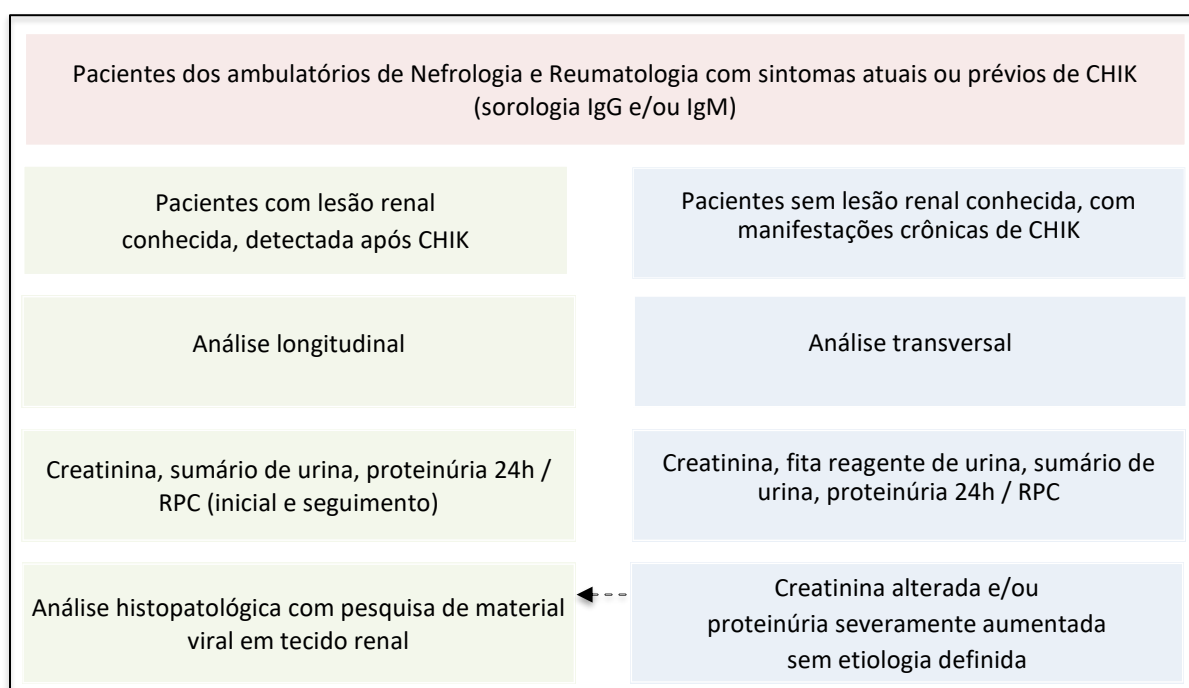
Todos os pacientes acompanhados nos serviços citados, que apresentaram sintomas compatíveis com CHIK, atuais ou prévios, caracterizados por síndrome febril aguda associada à artrite ou artralgia, foram avaliados pela pesquisadora e convidados a participar do estudo. Aqueles que concordaram em participar, após esclarecimentos quantos aos objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de sua inclusão no estudo (Apêndice A). Posteriormente, foram coletados dados sociodemográficos, antecedentes e informações clínicas e laboratoriais, através de questionário padronizado (Apêndice B).

Os casos suspeitos foram considerados confirmados quando a sorologia IgG e/ou IgM para CHIKV era positiva. Os pacientes foram categorizados de acordo com o tempo dos sintomas da CHIK em fase aguda ou subaguda (sintomas com duração de até três meses) e fase crônica (sintomas persistentes por mais de três meses), conforme definição do Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015).

Os pacientes foram avaliados em dois grupos, de acordo com a Figura 6. No primeiro grupo, pacientes com lesão renal estabelecida após CHIK tiveram seguimento em seis centros de referência em Nefrologia no país. Esses pacientes apresentavam hematúria, proteinúria e/ou disfunção renal, sendo referenciados para realização de biópsia renal. Todos eles eram previamente hígidos, exceto pelo diagnóstico de HIV com carga viral indetectável em um deles. Infecções por HIV, sífilis e hepatites B e C foram excluídas em todos os outros pacientes. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados no momento do diagnóstico, bem como nas visitas subsequentes. A análise histopatológica renal procedeu-se conforme descrito a seguir.

O segundo grupo de pacientes foi composto por aqueles com manifestações crônicas articulares decorrentes de CHIK sem hematúria, proteinúria e/ou disfunção renal grave prévia conhecida. Nesses casos, lesão renal foi ativamente investigada através da dosagem de creatinina sérica, bem como análise urinária, conforme descrito a seguir. Biópsia renal seria oferecida ao paciente que apresentasse proteinúria severamente aumentada e/ou declínio da taxa de função glomerular (TFG) sem etiologia definida, conforme protocolo do serviço de Nefrologia local.

Figura 6 - Fluxograma de coleta de dados da pesquisa.



CHIK: febre chikungunya; RPC: relação proteína/creatinina urinária.

5.4.2 Exames laboratoriais

A análise de creatinina sérica foi feita através dos exames solicitados rotineiramente para a consulta ambulatorial, sendo considerada uma medida válida quando realizada até três meses antes da consulta. Os pacientes que não dispunham de exames laboratoriais no momento da consulta, foram convidados a coletar amostra de sangue e urina. O cálculo da TFG foi feito utilizando-se a fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009).

5.4.2.1 Sorologia para vírus chikungunya

Caso o paciente não apresentasse sorologia confirmatória para CHIK, amostra de 5 ml sangue era coletada através de punção endovenosa para análise de anticorpos IgG e IgM específicos contra CHIKV, realizada em parceria com o Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - LIKA. As amostras foram testadas com uso do kit Anti-chikungunya Virus ELISA (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Alemanha), conforme instruções do fabricante. Resumidamente, amostras de soro ou plasma diluídas em 1:101 na amostra de diluente contendo IgM ou IgG anti-humano foram adicionadas aos poços de microtitulação revestidos com uma mistura de antígenos CHIKV recombinantes. Depois que os poços se sentaram por 1 h a 37°C e foram lavados, IgM ou IgG anti-humano marcado com peroxidase foi adicionado. Após 30 minutos à temperatura ambiente, os poços foram lavados novamente e, em seguida, reagiram com uma solução de cromogênio-substrato (tetrametilbenzidina mais peróxido de hidrogênio) por 15 minutos em temperatura ambiente. A reação de cor foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico 0,5 M. Densidades ópticas (DO) foram medidas a 450 nm e 620 nm (comprimento de onda de referência) para cada poço usando um leitor fotométrico. Os resultados foram expressos em valores de índice, calculados dividindo-se a DO do espécime pela DO de um soro calibrador fornecido pelo kit incluído no mesmo teste. Os valores dos índices de 0,8 foram considerados negativos, valores de 0,8 a 1,1 foram considerados indeterminados e valores de 1,1 foram considerados positivos. De acordo com as instruções do fabricante, a sensibilidade do teste é de 96% e a especificidade é de 95% para IgM, e de 96% e 100% para IgG, respectivamente.

5.4.2.2 Testes genéticos

Para a genotipagem da APOL1, realizada na Universidade de São Paulo, foram coletadas amostras de sangue em papel filtro. O DNA genômico foi extraído do sangue usando o Qiaamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Hilden, Alemanha) e as amostras de DNA foram armazenadas a -20°C. A quantificação e a análise da qualidade do DNA foram realizadas pelo espectrofotômetro NanoDrop® 2000/c (Termo Fischer Scientific, Waltham, MA). A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada com os oligonucleotídeos APOL1_7F (5'-CCAACTTTCTTTCCTTAGCTGGC-3') e APOL1_7R (5' TCACAGTTCTTGGTCCGCC-3') e o kit Master Mix da PCR (Promega, Wisconsin, EUA), em condições de ciclo conforme instruções do fabricante. Após a PCR, 5µl de cada produto foi submetido a eletroforese em gel de agarose a 20% e os amplicons identificados com base no peso molecular esperado. O produto

PCR foi purificado com o kit Agencourt Ampure XP (Beckman Coulter Life Sciences, Indianópolis, IN). O Sanger Sequencing foi realizado com o Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit versão 3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) e o sequenciador automatizado ABI Prism 3130xl (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA). As sequências foram comparadas com a sequência de referência (NG_023228) e confirmadas pelo sequenciamento da costa reversa. A análise dos dados será feita no Software Chromas 2.6.6.

Análise genética para SHUa foi realizada no CENTOGENE Lab (Schillingasse 68,18057 Rostock/Alemanha). Para o painel de SHUa, toda a região de codificação da ADAMTS 13, fator de complemento 3, proteína do cofator de membrana (MCP), fator de complemento B (CFB), fator H do complemento (CFH), proteínas relacionadas com o fator de complemento H (CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR5), fator I do complemento (CFI), genes de diacilglicerina epsilon (DGKE), âncora de fosfatidilistol glicol de biossíntese classe A (PIGA) e trombomodulina (THBD), foram amplificados e sequenciados. Todas as variantes identificadas foram avaliadas quanto à patogenicidade e causalidade. As variantes foram relatadas como patogênicas, provavelmente patogênicas variantes de significado desconhecido.

5.4.2.3 Análise das amostras de urina

Os pacientes sem exames de urina realizados nos últimos três meses foram convidados a coletar cerca de 50ml do material para avaliação imediata pela pesquisadora e por um profissional biomédico. As amostras de urina foram submetidas a teste rápido com fita reagente (Labstix®), para investigação de hematúria e proteinúria. O paciente era orientado verbalmente a coletar o exame de urina de forma adequada, enfatizando-se os cuidados de higiene. A amostra de urina foi coletada em recipiente descartável e analisada em frasco estéril após homogeneização. A tira reagente era inserida na urina fresca e rapidamente retirada. O excesso de urina era escorrido em papel toalha e a leitura da fita realizada em 60 segundos, conforme orientação do fabricante.

Caso fosse detectada hematúria em fita reagente, o exame deveria ser confirmado com sumário de urina realizado em laboratório e considerada positiva se houvessem cinco ou mais hemácias por campo. Proteinúria detectada por fita reagente ou sumário de urina era quantificada através de proteinúria de 24 horas ou relação proteína/creatinina urinária (RPC), sendo classificada como negativa (<150 mg/dia ou <30 mg/g), moderadamente aumentada (150-500 mg/dia ou 30-300 mg/g) ou severamente aumentada (>500 mg/dia ou >300 mg/g).

5.4.3 Biópsia renal

Todas as biópsias renais foram analisadas por pelo menos dois nefropatologistas. A microscopia óptica compreendeu colorações com hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, Metenamina de prata e análises periódicas de coloração ácido-Schiff. Foram utilizados soros anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, kappa, lambda, C3, fibrinogênio e C1q para microscopia de imunofluorescência, enquanto a microscopia eletrônica foi mais frequentemente realizada em tecidos embebidos em parafina. A imunohistoquímica PLA2R foi realizada em casos de nefropatia membranosa. O material viral foi investigado por imunohistoquímica e microscopia eletrônica.

Para imunohistoquímica, foi utilizado o anticorpo anti-chikungunya E2 Clone CHK152 (Antibody Research Corp., MO, EUA). Quatro seções histológicas foram feitas, colocadas em lâminas adequadas para imunohistoquímica e incubadas durante 30 minutos a 60°C para remover o excesso de parafina. As lâminas foram imersas numa solução de recuperação diluída 1:10 em água destilada. As lâminas foram então lavadas em uma solução tampão por 5 min e, posteriormente, realizadas as seguintes etapas: bloqueio de peroxidase endógena (5 min), aplicação de anticorpo primário monoclonal contra o vírus Chikungunya (1:250 a 1:500), aplicação de polímeros (20 min), coloração de cromogênio 3,3' Diaminobenzidina (10 min), contra-coloração de hematoxilina de Harris e montagem de lâminas para análise de microscópio óptico.

5.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

5.5.1 Definição de termos

- Fase aguda da CHIK: infecção pelo CHIKV com sintomas que duram até 14 dias.
- Fase subaguda da CHIK: infecção pelo CHIKV com sintomas que duram de 15 dias a 3 meses.
- Fase crônica da CHIK: infecção pelo CHIKV com sintomas que duram além de 3 meses.
- Hematúria: presença de hemácias no sumário de urina em quantidade superior a cinco por campo de observação.
- Proteinúria negativa: proteinúria < 150 mg/dia ou RPC < 30 mg/g
- Proteinúria positiva: moderadamente aumentada (proteinúria 150 - 500 mg/dia ou RPC 30 - 300 mg/g) ou severamente aumentada (proteinúria >500 mg/dia ou RPC > 300 mg/g).

- Disfunção renal: alteração de função renal que resulte em TFG abaixo do esperado para a idade do paciente ou presença de marcadores de lesão renal:
- LRA: elevação de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl nas últimas 48 horas e/ou aumento da creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 vezes, presumivelmente ocorrendo nos últimos sete dias e/ou débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 6 a 12 horas (KDIGO, 2012)
- DRC: TFG < 60 ml/min/1,72m² calculada pela fórmula do CKD-EPI e/ou lesão renal parenquimatosa (albuminúria ≥ 30 mg/dia, hematúria glomerular, alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares, alterações histopatológicas renais) e/ou alterações de exame de imagem (identificação de rins policísticos, hidronefrose, cicatrizes ou alterações de textura corticais, doença infiltrativa renal, estenose de artéria renal), persistentes por pelo menos três meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2014; LEVEY et al., 2009).
- DRC agudizada: DRC com elevação temporária de creatinina.

5.5.2 Variáveis

5.5.2.1 Variáveis independentes

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
CHIK	Doença infecciosa febril, causada pelo CHIKV, transmitida pelos mosquitos <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>	Quadro atual ou prévio de doença febril aguda, com artralgia ou artrite intensa, associado à presença de anticorpos séricos IgG e/ou IgM anti-CHIKV	Nominal: 1) CHIK fase aguda 2) CHIK fase subaguda 3) CHIK fase crônica
Idade	Tempo decorrido da data de nascimento que consta no registro geral até a data da consulta	Tempo decorrido da data de nascimento que consta no registro geral até a data da consulta	Contínua, em anos
Gênero	Diferença física que distingue os homens das mulheres	Sexo biológico ou sexo de nascimento do paciente	Nominal: 1) Feminino 2) Masculino

5.5.2.2 Variáveis dependentes

VARIÁVEIS DEPENDENTES	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Hematúria	Presença de sangue no sumário de urina	Sumário de urina com cinco ou mais hemácias por campo	Nominal: 1) Ausente 2) Presente
Proteinúria de 24 horas	Presença de proteínas na urina coletada em 24 horas	Dosagem de proteínas na urina coletada em 24 horas ≥ 150 mg	Ordinal: 1) Negativa 2) Moderadamente aumentada 3) Severamente aumentada
DRC	Lesão renal por mais de três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais com ou sem diminuição da TFG manifestadas por: anormalidades histopatológicas renais, marcadores de lesão renal, como anormalidades urinárias ou anormalidades sanguíneas, alterações em exames de imagem ou TFG < 60 mL/min/1,73 m ² por > 3 meses	TFG < 60 mL/min/1,73 m ² por > 3 meses pelo CKD-EPI.	Variável qualitativa ordinal 1) Estágios 3a (TFG 59 - 45 mL/min/1,73 m ²) 2) Estágio 3b (TFG 44 - 30 mL/min/1,73 m ²) 3) Estágio 4 (TFG 29 - 15 mL/min/1,73 m ²) 4) Estágio 5 (TFG < 15 mL/min/1,73 m ²)
Disfunção renal	Incapacidade de depuração de toxinas através da urina	Elevação de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl do basal, persistente ou não, ou taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,72m ² por pelo menos três meses.	Nominal: 1) Ausente 2) LRA 3) DRC 4) DRC agudizada
Alterações histopatológicas renais	Qualquer achado na biópsia renal que difira do aspecto normal	Quaisquer alterações glomerulares, vasculares, túbulo intersticiais ou que acometa mais de um compartimento renal simultaneamente	Nominal: 1) Biópsia renal sem alterações 2) Alterações glomerulares 3) Alterações túbulo intersticiais 4) Alterações vasculares

			5) Alterações mistas
Presença de antígeno ou RNA em tecido renal	Detecção do antígeno ou RNA viral na biópsia renal	Presença do antígeno ou RNA viral no tecido renal, detectado através de PCR, imunohistoquímica ou microscopia eletrônica	Nominal: 1) Ausente 2) Presente

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO ORIGINAL 1 – VÍRUS CHIKUNGUNYA COMO UM GATILHO PARA DIFERENTES DISTÚRBIOS RENAI: ESTUDO EXPLORATÓRIO

(Aceito para publicação no Journal of Nephrology, ISSN 1724-6059)

Introdução

O CHIKV é um arbovírus que infecta células epiteliais e fibroblastos dérmicos, nos quais pode se replicar por cerca de 12 dias após a picada do mosquito *Aedes* (BURT et al., 2017; SOURISSEAU et al., 2007). Nesta fase, o CHIKV pode estar presente em monócitos sanguíneos, células responsáveis pela disseminação sistêmica da infecção, com detecção de antígenos virais em músculos, articulações, células endoteliais hepáticas e cerebrais, baço e linfonodos (BURT et al., 2017). Em formas crônicas, órgãos linfoides, fígado, músculos e articulações foram identificados como possíveis reservatórios do vírus (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010). Macrófagos são os principais reservatórios celulares após a fase aguda da infecção, os quais podem levar à viremia crônica e ativação imunológica persistente, causando sintomas crônicos de CHIK (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010).

O Brasil foi afetado pela primeira vez pela CHIK em 2014 e, na epidemia subsequente, na qual mais de 400 mil casos foram notificados, foram verificados casos de lesão renal após infecção em vários hospitais acadêmicos (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Estudos têm mostrado uma prevalência extremamente variável de lesão renal relacionada ao CHIKV, mas os dados são escassos e limitados à fase aguda da doença (ECONOMOPOULOU et al., 2009; SISSOKO et al., 2008; TANDALE et al., 2009). Além disso, a apresentação da lesão renal relacionada ao CHIKV tem aspectos clínicos e histopatológicos ainda pouco caracterizados. Recentemente, necrópsias realizadas em casos agudos fatais de CHIK e cinco biópsias *in vivo* de pacientes mostraram que o RNA viral também pode ser encontrado no tecido renal, porém sem evidência irrefutável de lesão direta induzida por infecção viral (AURORE et al., 2021; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020). Também não se sabe se os rins podem atuar como reservatórios de tecido para CHIKV na fase crônica da doença e se podem ser alvos de lesões crônicas resultantes da infecção.

Dada a nossa observação clínica de lesão renal após a infecção pela CHIK e sabendo que os tecidos ricos em macrófagos são alvos do vírus, supusemos que os rins também poderiam ser um alvo para o CHIKV e um reservatório a longo prazo (LABADIE et al., 2010). Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de lesão renal e detectar antígeno viral ou partículas

virais no tecido renal dos pacientes afetados em diferentes estágios de infecção.

Métodos

Desenho de estudo e participantes

Trata-se de um estudo exploratório realizado entre 2018 e 2020 em seis hospitais acadêmicos do Brasil. Foram incluídos casos suspeitos de CHIK, definidos pelo início abrupto de febre com artralgia ou artrite, para avaliação de lesão renal. Os casos foram confirmados com sorologia anti-CHIKV IgM ou IgG ELISA positivos e classificados de acordo com a persistência dos sintomas em duas fases: aguda/subaguda (≤ 3 meses) e crônica (> 3 meses) (MARQUES et al., 2017). Os critérios de exclusão foram um diagnóstico prévio de proteinúria, hematúria ou DRC estágios 4 ou 5, anticorpos IgM ou IgG anti-CHIKV não realizados ou negativos, sorologia IgM positiva para outras arboviroses. LRA e DRC foram definidas de acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes Guidelines* (KDIGO, 2012; KDIGO, 2013)

Todos os pacientes tiveram uréia sérica e creatinina medidas. Hematúria e proteinúria foram investigadas pelo teste de tira reagente de urina (Labstix®) e/ou urinálise. A hematúria detectada por tira de reagente foi considerada positiva quando detectada em quantidade superior a cinco hemáceas por campo na urinálise. Proteinúria detectada por tira reagente ou urinálise foi quantificada pela proteinúria de 24 horas ou relação proteína / creatinina urinária, e foi classificada como negativa (<150 mg/dia ou <30 mg/g), moderadamente aumentada (150 - 500 mg/dia ou 30 - 300 mg/g) ou severamente aumentada (>500 mg/dia ou >300 mg/g).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua apresentação: pacientes encaminhados para serviços de Nefrologia devido a lesão renal com início após CHIK em diferentes estágios de infecção (pacientes com lesão renal comprovada por biópsia estabelecida após infecção pela CHIK) e pacientes acompanhados em um serviço de Reumatologia com manifestações crônicas articulares pós-CHIK, nos quais foram pesquisados marcadores de lesão renal (pacientes com manifestações articulares crônicas pós-CHIK sem lesão renal conhecida).

Pacientes com lesão renal comprovada por biópsia estabelecida após infecção por CHIK

Os pacientes acompanhados em seis centros de referência em Nefrologia devido a lesão renal com início após infecção por CHIK foram selecionados para caracterização. Estes pacientes apresentavam hematúria, proteinúria e/ou disfunção renal e foram encaminhados para biópsia renal. Todos os pacientes eram previamente saudáveis, exceto um com diagnóstico de

HIV e carga viral indetectável. HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis foram excluídos em todos os outros pacientes. Dados clínicos, laboratoriais, de imagem e terapêuticos foram coletados no momento do diagnóstico da lesão renal, bem como nas visitas de acompanhamento. A biópsia renal foi analisada conforme descrito abaixo.

Pacientes com manifestações articulares crônicas pós-CHIK sem lesão renal conhecida

Pacientes com manifestações articulares crônicas pós-CHIK acompanhados em um ambulatório de Reumatologia foram incluídos para avaliação. A lesão renal foi ativamente investigada transversalmente por meio da aferição sérica de uréia e creatinina, bem como da análise da amostra de urina, conforme descrito anteriormente. A biópsia renal seria realizada nos casos com proteinúria severamente aumentada ou declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada sem etiologia definida, de acordo com o protocolo local.

Análise das biópsias renais

Todos os casos foram analisados por pelo menos dois nefropatologistas. A microscopia óptica compreendeu colorações com hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, prata-metamina e ácido periódico de Schiff. Foram utilizados soros anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, kappa, lambda, C3, fibrinogênio e C1q para microscopia de imunofluorescência, enquanto a microscopia eletrônica foi realizada em tecidos embebidos em parafina. A imunohistoquímica PLA2R foi realizada em casos de nefropatia membranosa. O CHIKV foi investigado por imunohistoquímica com o anticorpo anti-chikungunya E2 Clone CHK152 (Antibody Research Corp., MO, EUA) enquanto o RNA viral foi avaliado por PCR.

Análise estatística

Os dados foram armazenados em um banco de dados Microsoft Excel®. As características de base foram relatadas como n (%), média $\pm$ DP ou medianas e intervalo interquartil (IQR), de acordo com a distribuição. À época do delineamento do estudo, não havia estudo na literatura sobre doença renal e fase crônica da CHIK. Assim, realizamos um estudo inicial com 80 dos 220 pacientes acompanhados por manifestações articulares crônicas e detectamos hematúria ou proteinúria em 9,4% deles através de tiras reagentes urinárias. Previmos uma frequência projetada semelhante na população e estimamos um tamanho amostral de 83 pacientes, com intervalo de confiança de 95% e com margem de erro de 5%, utilizando StatCalc®.

Resultados

No total, 145 pacientes com suspeita de CHIK foram selecionados para inclusão. Após a exclusão de 16 pacientes, foram avaliados 15 pacientes com lesão renal comprovada por biópsia e 114 pacientes sem lesão renal conhecida (Figura 1).

Pacientes com lesão renal comprovada por biópsia estabelecida após infecção por CHIK

Dezoito pacientes com lesão renal após suspeita de CHIK foram identificados. Um paciente com GESF e CHIKV RNA negativo por PCR em tecido renal foi excluído por falta de confirmação sorológica. Um segundo paciente foi excluído após falecer por SHUa, não sendo possível realizar biópsia renal devido a trombocitopenia. Também excluímos da análise um caso de nefropatia relacionada a anormalidades do colágeno IV diagnosticada após hematúria macroscópica desencadeada pela CHIK devido ao histórico genético da doença.

Os dados clínicos e laboratoriais dos 15 pacientes analisados (idade mediana de 32 anos, IQR 17,5 - 41) estão descritos na Tabela 1. Os sintomas renais começaram entre 0,5 e 24 meses após a infecção. Infecções por dengue e vírus Zika foram excluídas em 11 pacientes por sorologia.

A creatinina sérica inicial variou de 0,2 a 22,3 mg/dl (mediana de 1,2 mg/dl; IQR 1,0-5,6). Proteinúria e hematúria foram detectadas em 100% e 80% dos pacientes, respectivamente. Os pacientes foram tratados de acordo com sua doença subjacente com medicamentos imunossupressores ou eculizumabe. Após seguimento mediano de 12 meses, nove pacientes evoluíram para DRC, dois deles dependentes de diálise.

Os achados histopatológicos incluíram diagnósticos de GESF, nefrite lúpica classe IV, glomerulonefrite crescêntica, microangiopatia trombótica, vasculite pauci-imune, nefropatia membranosa PLA2R-positiva e glomerulopatia colapsante (Tabela 2 e Figura 2). Não foram detectados antígenos ou partículas virais através de imunohistoquímica e microscopia eletrônica nas amostras.

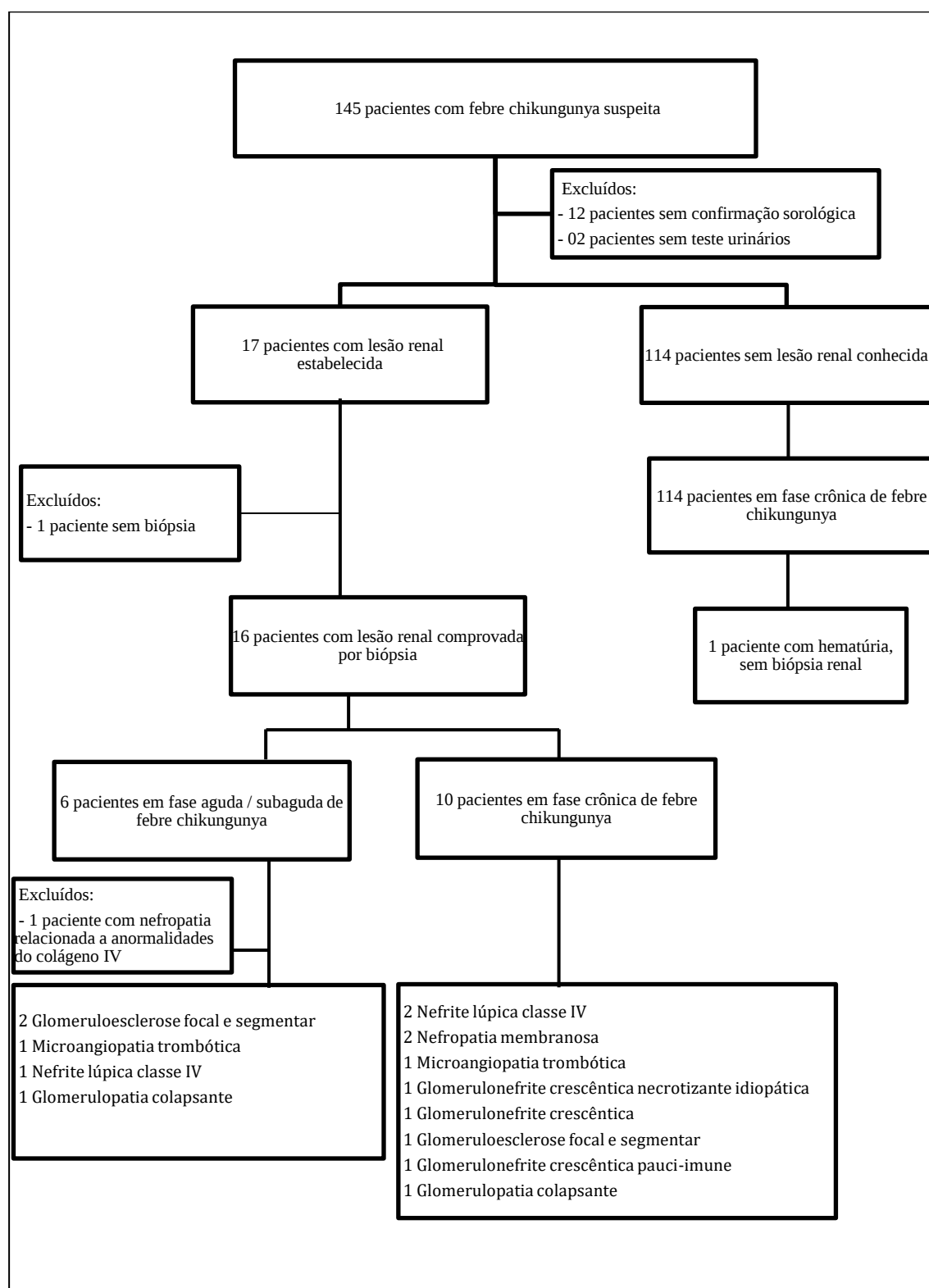
Figura 1 - Fluxograma do estudo

Tabela 1 - Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com lesão renal comprovada por biópsia associada a febre chikungunya

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Idade (anos), Gênero	19, M	32, F	14, M	13, M	59, M	19, F	10, F	36, M	41, M	45, F	42, F	38, F	17, F	41, F	18, F
ΔT (meses)	02	05	04	05	06	06	05	04	0.5	02	0.5	08	24	12	03
Creatinina (mg/dl)	22.3	5.7	8.4	5.4	1.1	1.0	6.3	1.1	0.2	0.8	1.0	0.6	2.0	5.4	1.2
Proteinúria (g/24h)	0.30	6.36	2.20	5.45	4.30	0.15	2.07	3.90	0.25	3.90	5.0	11.8	0.30	14.0	2.5
Albumina (g/L)	3.5	2.3	3.2	1.6	1.3	3.0	3.1	1.8	..	2.1	2.8	2.7	4.1	1.8	2.7
Hematúria	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
Sorologia	IgM	IgM/IgG	IgG	IgG	IgM	IgG	IgG	IgG	IgM/IgG	IgM/IgG	IgG	IgG	IgG	IgG	IgG
Doenças associadas	No	No	No	No	No	No	No	HIV	No	No	No	No	No	No	No
FAN / ANCA / Anti-DNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	FAN+	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	pANCA+	Negativo	Negativo
Complemento	Normal	C3/C4 baixos	Normal	C3/C4 baixos	Normal	C3/C4 baixos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	C3 baixo	Normal	Normal	Normal
ASLO	800	Negativo	400	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	..	Negativo	..	..	..	..
Sintomas	Artralgia, edema articular	F/A	F/A rash cefaléia prurido	F/A	F/A	F/A, rash cefaléia	F/A cefaléia rash prurido	F/A	F/A	F/A dor abdomina l mialgia	F/A Rash mialgia	F/A	F/A	F/A	F/A
Edema	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Hipertensão	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Seguimento															
Tempo (meses)	14	08	12	13	06	4	12	05	3	8	48	46	48	22	36
Proteinúria (g/24h)	0.17	0.25	NA*	0.39	6.52	..	NA*	5.51	0.16	5.6	0.42	6.5	0.15	0.73	0.45
Creatinina (mg/dl)	2.0	2.83	12.26	0.66	1.37	0.74	11.0	0.77	0.9	2.0	0.96	1.2	0.8	2.9	1.5
Hematúria	Negativa	Positiva	NA*	Positiva	Positiva	..	NA*	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa

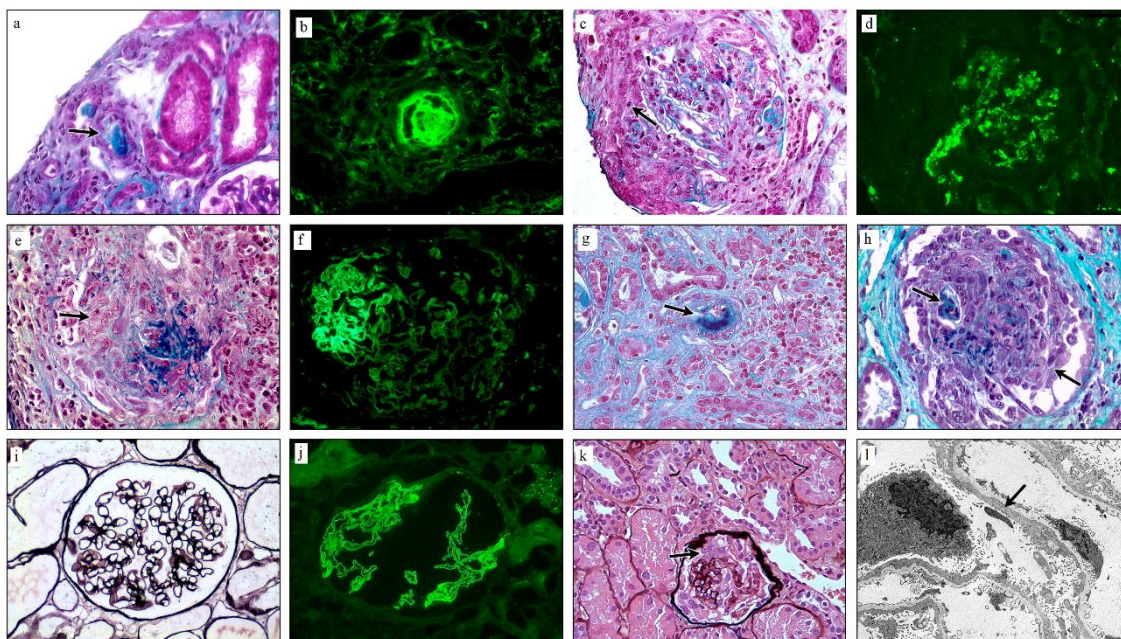
Gênero: M (masculino) / F (feminino); ΔT: tempo até lesão renal; FAN: anticorpo antinuclear; F/A: febre/artralgia.. *Não aplicável devido a anúria. Valores de referência: ASLO < 200 IU/mL; creatinina 0.4 to 1.4 mg/dL; Proteinúria < 150 mg/24h; Albumina 3,5-4,5g/L; Hematúria > 5 por campo.

Tabela 2 - Achados histopatológicos renais de pacientes com lesão renal comprovada por biópsia associada a febre chikungunya

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Diagnóstico	MAT	NL IV	MAT	GCNI	NM	NL IV	GNC	NM	NL III/IV	GC	GESF	GESF	Pauci	GC	GESF
Microscopia óptica															
Amostra de glomérulos	09	06	22	18	10	08	43	14	00	29	12	36	13	11	11
Glomérulos esclerosados	0	02	19	0	0	0	15	03	0	0	02	0	2	0	0
Crescentes (C/F)	0 / 0	04 / 0	02 / 19	22 / 06	0 / 0	0 / 0	12 / 15	0 / 0	..	0 / 0	0 / 0	0 / 0	11 / 13	0 / 0	0 / 0
Necrose fibrinóide	0	01	0	26	0	0	0	0	..	0	0	0	11	0	0
Proliferação	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	..	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Infiltração leucocitária	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	..	Não	Não	Não	Não	Não	Não
IFTA	Leve	Leve	Severa	Leve	Leve	Leve	Severa	Leve	..	Leve	Leve	Leve	Leve	Severa	Leve
Vasos sanguíneos	Trombo	Normal	Trombo	EF	Normal	Normal	Normal	Normal	..	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Imunofluorescência															
Depósito na imunofluorescência	IgM/C3/F	IgG/IgA/IgM/C3/C1q/KL	IgG/IgA/IgM/C3/C1q/KL	IgG/IgA/IgM/C1q/C3/KL/F	IgG/C3/K/L	IgG/IgA/IgM/C3/C1q	Negativo	IgG/C3/KL	IgG/IgA/IgM/C3/C1q/KL	IgM	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Localização dos depósitos na imunofluorescência	Vasos sanguíneos	MBG, M	Vasos sanguíneos	MBG, M	MBG	MBG, M	Negativo	MBG	MBG, M	M	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Microscopia eletrônica															
Localização dos depósitos na microscopia eletrônica	Ausente	SEnd / M	Ausente	SEnd / M	Ausente	SEnd / SEp	Ausente	Ausente	SEnd / SEp / M	Ausente	Ausente	Ausente	..	..	..
Outros	..	..	..	Edema endotelial Mesangiólise	..	Edema endotelial	..	..	..	Fusão e apagamento de pedicelos	Fusão e apagamento de pedicelos	Apagamento de pedicelos	..	..	..

MAT: microangiopatia trombótica; NL: nefrite lúpica; NM: nefropatia membranosa; GCNI: Glomerulonefrite crescêntica necrotizante idiopática; GNC: glomerulonefrite crescêntica; GC: glomerulopatia colapsante; GESF: glomeruloesclerose segmentar focal. Pauci: glomerulonefrite crescêntica pauci-immune; IFTA: fibrose intersticial e atrofia tubular; Crescentes (C/F): celulares/fibrosos; Proliferação: proliferação endocapilar; EF: Espessamento fibroelástico; F: Fibrinogênio; KL: Kappa and Lambda. MBG: membrana basal glomerular; SEnd: subendotelial; M: mesangial; SEp: subepitelial.

Figura 2 - Achados histopatológicos renais de 11 pacientes com infecção por febre chikungunya



1. Microangiopatia trombótica (Paciente 1): a) Trombo oclusivo arteriolar (seta, coloração tricrômico de Masson); b) Depósito arteriolar por fibrinogênio na imunofluorescência. 2. Nefrite lúpica classe IV (Paciente 2): c) Glomerulonefrite proliferativa com crescentes circunferenciais (seta, coloração tricrômico de Masson); d) C1q fortemente positivo na imunofluorescência. 3. Glomerulonefrite necrotizante crescêntica (Paciente 4): e) Necrose fibrinóide destrutiva e crescente celular (seta, coloração tricrômico de Masson); f) Forte coloração segmentar focal para fibrinogênio percebida no glomérulo. 4. Microangiopatia trombótica e glomerulonefrite crescêntica necrotizante (Paciente 3): g) Trombo de fibrina intraluminal (seta, coloração tricrômico de Masson); h) Crescente e depósito fibrinóide (seta, coloração tricrômico de Masson). 5. Nefropatia membranosa estágio I (Paciente 5): i) Aparência normal na coloração pela prata; j) Padrão difuso e fortemente corado, em padrão finamente granular, uniformemente distribuída (pseudolinear) na parede capilar glomerular com IgG (imunofluorescência). 6. Glomerulopatia colapsante (Paciente 10): k) Pseudo-crescentes: Hipertrofia e hiperplasia de células podocitárias (coloração pela prata); l) Análise ultraestrutural mostrou apagamento difuso dos podócitos (seta). Aumento original: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k 400x; l, 4,000x.

Em casos de microangiopatia trombótica, níveis séricos de ADAMTS-13 excluíram púrpura trombocitopênica trombótica e variantes relacionadas ao complemento foram investigadas na SHUa. Um paciente com SHUa, heterozigoto para o gene THBD variante c.1208G>A (p.Arg403Lys), para uma deleção do éxon 23 do CHF, para uma deleção completa do CFHR3, e para uma deleção do íntron 3 do CFHR1, recuperou parcialmente a função renal após eculizumabe. O segundo caso, heterozigoto para a variante c.209A>C (p.Asn70Thr) do gene CFI, para a variante c.1363G>A (p.Val455Ile) do CFB, e para uma deleção CFHR1/CFHR3, progrediu para DRC estágio 5.

Alelos de risco da apolipoproteína L1 (APOL1) G1 e G2 foram investigados em todos os cinco pacientes com GESF ou glomerulopatia colapsante. Genótipos de alto risco foram identificados em ambos os pacientes com glomerulopatia colapsante (G1/G2 e G2/G2) e em um paciente com GESF (G1/G2). Apenas o paciente com glomerulopatia colapsante e genótipo de alto risco G2/G2 evoluiu para DRC estágio 4.

Pacientes com manifestações articulares crônicas pós-febre chikungunya sem lesão renal conhecida

No total, foram identificados 127 casos suspeitos, porém 13 deles foram excluídos (Figura 1). As características dos 114 pacientes (idade média $56,2 \pm 11$ anos) incluídos no estudo estão descritas na Tabela 3. Os pacientes haviam sido diagnosticados com CHIK 35,6 meses antes e 94% deles tinham dor articular na avaliação. Mais de 76% dos pacientes relataram uso de AINEs após infecção. A maioria dos pacientes apresentava comorbidades, principalmente hipertensão, e três apresentavam DRC conhecida com taxa de filtração glomerular estimada > 30 ml/min/1,73m².

A média de creatinina e uréia séricas foi de $0,9 \pm 0,2$ mg/dl e $32,1 \pm 11,5$ mg/dl, respectivamente. Hematúria foi detectada em um (0,9%) paciente. Proteinúria foi detectada através do teste de tira reagente de urina em 31 pacientes, mas foi negativo em sumário de urina. A proteinúria de 24 horas média foi de $71,5 \pm 37,5$ mg/dia, com um paciente apresentando proteinúria moderadamente aumentada (205 mg/dia) e nenhum com proteinúria severamente aumentada. Nesses casos, a biópsia renal não foi indicada de acordo com o protocolo local.

Tabela 3 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes acompanhados por manifestações crônicas articulares pós-febre chikungunya no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Características	N = 114
Idade , anos (média ± DP)	56,2 ± 11,0
Gênero , feminino% / masculino%	91,2 / 8,8
Raça , N (%)	
Branca	45 (39,5)
Não-branca	58 (50,9)
Afrodescendente	11 (9,6)
Tempo de diagnóstico , meses (média ± DP)	35,6 ± 6,7
Sintomas iniciais , N (%)	114 (100)
Febre	110 (96,5)
Artralgia/artrite	114 (100)
Outros	72 (63,2)
Sintomas na avaliação , N (%)	114 (100)
Febre	0 (0)
Artralgia/artrite	107 (93,8)
Outros	12 (10,5)
Comorbidades , N (%)	71 (62,3)
Hipertensão	58 (81,7)
Diabetes mellitus	21 (29,6)
Doença renal crônica*	3 (4,2)
Outras	35 (49,3)

*Doença renal crônica devido a pielonefrite crônica e nefropatia diabética

Discussão

Manifestações incomuns relacionadas à CHIK foram descritas, mas a lesão renal ainda carece de caracterização robusta (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Este estudo mostra características histopatológicas renais de 15 pacientes após infecção por CHIKV, nos quais predominaram lesões glomerulares, sem detecção de antígeno ou partículas virais no tecido renal. Genótipos de alto risco foram detectados em pacientes com glomerulopatia colapsante, GESF e SHUa. Nossos 114 pacientes com manifestações articulares crônicas, no entanto, não apresentaram evidência de lesão renal de longo prazo. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a analisar a lesão renal relacionada ao CHIKV em diferentes estágios da infecção. Por ser uma doença infecciosa com grande potencial de disseminação além de regiões tropicais, evoluindo de forma endêmica ou epidêmica, o nefrologista deve estar ciente de sua ocorrência (BURT et al., 2017).

Estudos não experimentais a respeito da análise histopatológica renal são escassos e realizados apenas na fase aguda da CHIK, sendo a maioria *postmortem*. Mercado et al. analisaram 13 amostras de tecido renal de casos fatais da infecção que apresentaram lesão renal. Achados histopatológicos revelaram nefrite intersticial aguda, congestão/edema glomerular, necrose tubular aguda e nefroesclerose e glomerulonefrite membranoproliferativa (MERCADO et al., 2018). Sharp et al., além de descrever achados

histopatológicos de glomeruloesclerose, aterosclerose, infiltração mononuclear e fibrose intersticial de 11 casos fatais, também investigaram antígeno viral no tecido renal desses pacientes. Seis pacientes apresentaram antígeno viral detectado por imunohistoquímica em vasos, glomérulos, tecido conjuntivo intersticial, infiltrado inflamatório e epitélio tubular (SHARP et al., 2020). Recentemente, foram analisados tecidos renais *in vivo* de cinco pacientes com lesão renal até 14 dias após a infecção por CHIK. Os achados mais frequentes foram nefrite intersticial aguda e injúria tubular, além de granulomas de células gigantes epitelióides não necrotizantes, e um novo caso de GESF. Antígenos virais foram detectados por imunofluorescência direta nas células tubulares de quatro casos avaliados (AUORE et al., 2021). Como nossas biópsias variaram de 15 dias a 24 meses após a infecção, avaliamos o tecido renal *in vivo* em diferentes estágios de infecção e não detectamos nefrite intersticial aguda ou antígenos e partículas virais. Provavelmente o tempo decorrido entre os sintomas iniciais e as biópsias renais influenciou para a não detecção de material viral ou inflamação ativa em nossas amostras.

Embora não haja evidência clara do mecanismo de lesão no tecido renal, o CHIKV tem sido identificado como um gatilho para dano glomerular e piora de doenças subjacentes (AUORE et al., 2021; BETANCUR et al., 2016; ECONOMOPOULOU et al., 2009; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020; SOLANKI; ARYA; MAHESHWARI, 2007). O fato de termos encontrado pelo menos 15 pacientes com lesão renal comprovada por biópsia após a infecção, sem achado de material viral concomitantemente, pode reforçar essa hipótese. Vários vírus podem atuar como gatilhos para glomerulopatias, incluindo HIV, hepatite B, hepatite C, rubéola, influenza, parvovírus B19, coxsackievirus, ecovírus, citomegalovírus e Epstein-Barr (WENDERFER, 2015). Dentre os arbovírus, a dengue tem sido associada a microangiopatia trombótica, SHUa, necrose tubular aguda, proteinúria isolada, síndrome nefrótica e síndrome de Goodpasture (BURDMANN, 2019).

Os vírus podem causar lesão renal através de diferentes mecanismos, tais como o efeito citopático direto sobre as células e autoimunidade (COUSER; JOHNSON, 2014; WENDERFER, 2015). Vários fatores estão envolvidos neste cenário, incluindo a estimulação antigênica causada pelo vírus através da mimetização molecular, *epitope spreading*, e a perda de tolerância relacionada ao controle alterado das células T reguladoras levando à desregulação imunológica (BURDMANN, 2019; COUSER; JOHNSON, 2014; NELSON et al., 2014; WENDERFER, 2015). Esses mecanismos também podem estar relacionados à predisposição genética para lesão renal ("primeiro

gatilho") ou a uma resposta imune antiviral aberrante (COUSER; JOHNSON, 2014; LEE et al., 2013; NELSON et al., 2014; NICHOLS et al., 2015; WENDERFER, 2015). Como em outras doenças virais, e especialmente no caso de doenças negligenciadas como a CHIK, estabelecer a relação causal entre a infecção e a lesão renal não é simples, visto que a patogênese da lesão pode não estar diretamente associada com a presença do vírus no tecido renal (WENDERFER, 2015).

Nossos casos de lesão renal com história comum de CHIK indicam a possibilidade de uma relação causal e demonstram diferentes glomerulopatias associadas à infecção viral. Esta observação é particularmente relevante uma vez que foram estabelecidas associações entre a nefropatia membranosa e o vírus Epstein Barr, o citomegalovírus e o vírus da hepatite B, mas não com os arbovírus (WENDERFER, 2015). Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19, herpes (HHV-6, HHV-7 e HHV-8), papiloma humano, dengue, HTLV e HIV também foram apontados como possíveis gatilhos para lúpus eritematoso sistêmico (NELSON et al., 2014). Notavelmente, a presença de anticorpos IgM específicos em dois de nossos três casos de nefrite lúpica pode sugerir um efeito desencadeante do CHIKV. Curiosamente, neste novo cenário, a artrite prolongada foi interpretada como secundária à infecção antes do início dos sinais de envolvimento renal.

Nosso estudo também descreve pela primeira vez dois casos de SHUa associada à CHIK. Relatos anteriores de vírus desencadeando SHUa foram limitados a vírus coxsackievirus, ecovírus, Epstein-Barr, influenza, dengue, parvovírus B19, adenovírus, citomegalovírus, rotavírus e HIV (LEE et al., 2013). Notavelmente, nossos casos de SHUa exibiram variantes genéticas, sugerindo fortemente que o CHIKV agiu como um gatilho para essa desordem. A variante de HBD detectada em heterozigose em um de nossos pacientes tinha de fato sido descrita anteriormente em um caso com outras variantes relacionadas à SHUa (MATSUMOTO et al., 2014). A deleção CFHR3/CFHR1 detectada também é considerada um marcador de SHUa, sendo associada com anticorpos anti-fator H (ZIPFEL et al., 2007). Uma vez que essa deleção pode estar presente em indivíduos normais, espera-se que um segundo gatilho induza a geração desses autoanticorpos, um papel que o CHIKV provavelmente desempenhou em nossos pacientes. Outro gene de alto risco para lesão renal é APOL1, conhecido por promover a suscetibilidade à GESF, glomerulopatia colapsante e DRC (NICHOLS et al., 2015). A principal hipótese atualmente aceita coloca as infecções virais como os principais gatilhos potenciais para nefropatias associadas a APOL1, e evidências recentes que ligam a ativação viral de vias pró-inflamatórias à expressão aumentada de APOL1,

particularmente interferon, apoiam este modelo (NICHOLS et al., 2015). Nossos três casos associando um genótipo APOL1 de alto risco e CHIKV com glomerulopatia colapsante e GESF é, no entanto, um novo achado, tornando este vírus um provável novo gatilho para a glomerulopatia associada a APOL1.

Evidências de lesão renal relacionada ao CHIKV e nossos achados de progressão para DRC em 60% dos pacientes nos levaram a investigar marcadores de lesão renal na fase crônica da infecção. O CHIKV tem uma habilidade peculiar de permanecer, após a fase aguda da infecção, em tecidos considerados como reservatórios, onde pode ser detectado até 18 meses após a infecção (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010). Especula-se que as manifestações crônicas podem estar relacionadas à persistência viral, levando a reações cruzadas com seus próprios antígenos e desregulação autoimune (BURT et al., 2017; HAESE et al., 2016; HOARAU et al., 2010). Mecanismos semelhantes também são encontrados em casos de lesão renal relacionada a infecções virais que progridem para DRC, além de outros mecanismos como latência viral (GUPTA; QUIGG, 2015; WENDERFER, 2015). Apesar da detecção de material viral em alguns órgãos na fase crônica da infecção, e nos rins durante a viremia, neste primeiro estudo sobre CHIK e lesão renal crônica não encontramos evidências dessa associação.

No entanto, outros arbovírus como Dengue, Zika e Nilo Ocidental, por exemplo, foram detectados em tecido renal associado a lesões glomerulares que podem evoluir para DRC (ALCENDOR, 2017; ARAÚJO et al., 2019; BURDMANN, 2019; GUPTA; QUIGG, 2015; WENDERFER, 2015). O vírus do Nilo Ocidental, por exemplo, pode causar proteinúria persistente e hematúria em mais de 20% dos pacientes um ano após a infecção (BURDMANN, 2019). Em nosso estudo, hematúria e aumento moderado de proteinúria foram detectados em dois pacientes 35 meses após a infecção, o que pode ter reduzido a positividade desses testes. Esses achados também podem ser atribuídos à colonização urinária, nefrite intersticial ou doenças associadas, porém não foi possível obter confirmação histológica nesses casos. A detecção de um percentual extremamente baixo de marcadores de lesão renal, mesmo com o amplo uso prévio de AINEs, sugere que os rins não foram diretamente afetados a longo prazo nessa população.

Nosso estudo possui algumas limitações. O fato de não termos encontrado antígeno ou ácido nucléico viral no tecido renal pode ser uma limitação. Provavelmente o fato de termos analisado o tecido renal em um tempo médio maior do que os estudos anteriores pode ter reduzido nossa chance de detecção. No entanto, a presença do vírus no tecido não estabelece uma relação causal entre infecção e lesão renal, bem como a sua

ausência não a exclui. Embora estes pacientes tenham apenas a história comum de infecção pela CHIK e outras causas infecciosas comuns tenham sido excluídas, não podemos descartar que a lesão renal possa ter ocorrido aleatoriamente nesses pacientes. Ainda, a não avaliação do tecido renal em um subgrupo pode ter reduzido a chance de detecção viral, bem como não exclui a ocorrência de lesão renal transitória em estágios iniciais da doença. No entanto, como os marcadores de lesão renal foram normais em quase todos os pacientes, a possibilidade de detecção de alterações histopatológicas parece remota. Por fim, não foi possível investigar genes de risco, bem como outros fatores relacionados ao desenvolvimento de lesão renal e progressão para DRC, além de infecção, em todos os pacientes.

Em resumo, nossa hipótese de que o CHIKV permanece capaz de se replicar a longo prazo no tecido renal parece improvável. No entanto, nossos achados revelam o potencial da infecção pelo CHIKV agir como um gatilho para a lesão renal. Estes efeitos podem ser traduzidos em uma variedade de lesões potencialmente graves. Esses resultados são importantes para sublinhar a importância da realização de testes simples e baratos na triagem da lesão renal relacionada ao CHIKV. Embora, até o momento, não haja tratamento antiviral específico contra a CHIK, o reconhecimento imediato de uma complicação potencialmente grave, como lesão renal, pode ser essencial para um melhor tratamento e desfecho. A detecção precoce de lesão renal pode estar relacionada a maior sobrevida renal, reduzindo os impactos econômicos, sociais e psicológicos causados pela necessidade de terapia de substituição renal em casos de DRC terminal.

Referências

- ALCENDOR, D. J. Zika virus infection of the human glomerular cells: Implications for viral reservoirs and renal pathogenesis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 2, p. 162–71, 2017.
- ARAÚJO, S. D. A. et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: Dengue and Zika virus infection. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 3, p. 355–61, 2019.
- AUORE, A. C. et al. The Clinicopathological Spectrum of Kidney Lesions in Chikungunya Fever: A Report of 5 Cases With Kidney Biopsy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 78, n. 6, p. 902-6, 2021.
- BETANCUR, J. F. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 4, p. 1044, 2016.
- BURDMANN, E. A. Flaviviruses and Kidney Diseases. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 3, p. 198-206, 2019.
- BURT, F. J. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. e107–17, 2017.
- COUSER, W. G.; JOHNSON, R. J. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. **Kidney International**, v. 86, n. 5, p. 905-14, 2014.
- ECONOMOPOULOU, A. et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534–41, 2009.
- GUPTA, A.; QUIGG, R. J. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 5, p. 343–351, 2015.
- HAESE, N. N. et al. Animal Models of Chikungunya Virus Infection and Disease. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. Suppl 5, p. S482–S487, 2016.
- HOARAU, J. J. et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 10, p. 5914–5927, 2010.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. **Kidney International**, v. Suppl. 2, p. 1–138, 2012.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, p. 1–150, 2013.

LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894–906, 2010.

LEE, M. et al. Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Enteroviral Infection. **Pediatrics and Neonatology**, v. 54, n. 3, p. 207–10, 2013.

MARQUES, C. D. L. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 57 Suppl 2, p. 421–37, 2017.

MATSUMOTO, T. et al. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation. **International Journal of Hematology**, v. 100, n. 5, p. 437–42, 2014.

MERCADO, M. et al. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 103, p. 16–18, 2018.

NELSON, P. et al. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 596–605, 2014.

NICHOLS, B. et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. v. 87, n. 2, p. 332–342, 2015.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Epidemiológico. v. 47, p. 1–10, 2016.

SHARP, T. M. et al. Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. e345–e354, 2020.

SISSOKO, D. et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 8, p. 780–86, 2008.

SOLANKI, B. S.; ARYA, S. C.; MAHESHWARI, P. Chikungunya disease with nephritic presentation. **International journal of clinical practice**, v. 61, n. 11, p. 1941, 2007.

SOURISSEAU, M. et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. **PLOS Pathogens**, v. 3, n. 6, p. e89, 2007.

TANDALE, B. V et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. **Journal of clinical virology** , v. 46, n. 2, p. 145–9, 2009.

WENDERFER, S. E. Viral-associated glomerulopathies in children. **Pediatric Nephrology**, v. 30, n. 11, p. 1929–38, 2015.

ZIPFEL, P. F. et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. **PLOS Genetics**, v. 3, n. 3, p. 387–92, 2007.

6.2 ARTIGO ORIGINAL 2 – PERSISTÊNCIA A LONGO PRAZO DO ANTICORPO SÉRICO IGM-ESPECÍFICO ANTI-CHIKUNGUNYA - SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES BRASILEIROS

(Publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, doi: 10.1590/0037-8682-0855-2020)

INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um vírus da família *Togaviridae*, transmitido por mosquitos *Aedes*, que causa a febre chikungunya (CHIK) (ROUGERON et al., 2015). Embora tenha sido descrita pela primeira vez em 1952, o CHIKV foi observado pela primeira vez no Brasil em 2014, e durante a epidemia subsequente, mais de 400.000 casos foram relatados (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016; ROUGERON et al., 2015). No Nordeste do Brasil, o estado de Pernambuco registrou maior número de óbitos e taxa de incidência quase quatro vezes maior do que o restante do país (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016). Essa disparidade tem levantado questões a respeito do curso do CHIK em nossa população intensamente miscigenada (COELHO et al., 2015).

Sabe-se que na fase de viremia, o CHIKV causa ativação de células B e produção precoce de imunoglobulinas, com a detecção de anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya (CHIKV-IgM) esperados desde o início da infecção até aproximadamente três meses após a infecção (GRIVARD et al., 2007). Estudos realizados em diferentes regiões do mundo demonstraram que a persistência do CHIKV-IgM pode ser bastante variável. No entanto, a maioria dos estudos tem sido limitada a um período de até 18 meses após a infecção, e nenhum incluiu pacientes brasileiros (CHELLUBOINA et al., 2019; CHOPRA et al., 2008; DEMANOU et al., 2010; GRIVARD et al., 2007; MORO et al., 2012; OLIVER et al., 2009; PIERRO et al., 2015).

Embora este anticorpo não apresente um mecanismo patogênico estabelecido, tem sido questionado se existe uma relação entre a persistência sérica desta imunoglobulina e os sintomas crônicos das articulações em CHIK (BORGHERINI et al., 2008; MALVY et al., 2009). Notavelmente, a razão pela qual alguns pacientes desenvolvem artralgia crônica é mal compreendida. Formas crônicas de CHIK ocorrem em aproximadamente 10 a 60% dos pacientes e podem causar incapacidade persistente e grave, o que diminui

significativamente a qualidade de vida (PINEDA et al., 2016). Alguns autores têm sugerido controversamente que a cronicidade dos sintomas de CHIK pode estar relacionada à presença de comorbidades pré-existentes (ECONOMOPOULOU et al., 2009; ZAID et al., 2018). Assim, esta série de casos objetivou identificar a frequência de CHIKV-IgM sérico detectável em pacientes com sintomas crônicos de 12 a 36 meses após a infecção por CHIKV em um hospital universitário brasileiro, descrevendo as manifestações musculoesqueléticas crônicas e as comorbidades prévias daqueles com anticorpos positivos.

RELATO DE CASO

Entre dezembro de 2018 a julho de 2019, foi elaborada uma série de casos a partir de dados coletados de 57 pacientes diagnosticados com CHIK, que foram previamente avaliados em estudo transversal, entre 12 e 36 meses após a fase aguda da infecção. Esses pacientes foram acompanhados em ambulatório específico para aqueles com sintomas crônicos após infecção pelo CHIK no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Nordeste do Brasil. O diagnóstico de CHIK foi estabelecido com base em critérios clínicos e epidemiológicos e confirmado pela detecção sérica de CHIKV-IgM ou IgG por ELISA. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e termos de consentimento foram obtidos de todos os pacientes antes da inclusão no estudo.

No momento da avaliação, amostras de sangue foram coletadas e testadas para CHIKV-IgM utilizando ELISA qualitativo disponível comercialmente, seguindo as instruções do fabricante (anti-chikungunya virus IIFT; Euroimmun, Alemanha). Todos os pacientes foram submetidos a exames clínicos por Reumatologistas experientes. Comparamos a frequência de manifestações musculoesqueléticas crônicas e comorbidades em dois grupos de pacientes: CHIKV-IgM positivo e CHIKV-IgM negativo. Os dados foram analisados utilizando-se o software SPSS® e o teste exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Entre 12 e 36 meses após a infecção aguda por CHIK, sete dos 57 pacientes (12,3%) apresentaram CHIKV-IgM detectável com tempo mediano de 28,3 meses (intervalo de 15 a 35 meses). Seis dos sete pacientes (86%) que apresentaram CHIKV-IgM positivo relataram sintomas musculoesqueléticos persistentes. Todos estes pacientes apresentaram artralgia e dois, artrite persistente. As características descritivas dos pacientes com CHIKV-IgM persistente detectável estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes com anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya detectáveis a longo prazo (CHIKV-IgM) no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Paciente	Dados demográficos ¹	Doenças associadas ²	Sintomas na fase aguda	Artralgia persistente	Tempo após diagnóstico ³
1	63a, M, Branco	NM, HAS	Febre / Artralgia	Sim	15
2	50a, F, Não-branco	HAS, DM	Febre / Artralgia / Rash	Não	23
3	60a, F, Não-branco	HAS, DM	Febre / Artralgia	Sim	24
4	69a, F, Não-branco	HAS	Artralgia / Rash	Sim	32
5	51a, F, Não-branco	-	Febre / Artralgia / Rash	Sim	32
6	44a, F, Não-branco	HAS	Febre / Artralgia / Rash	Sim	34
7	39a, F, Branco	-	Febre / Artralgia	Sim	35

¹ Idade (anos); Gênero (M=masculino, F=feminino), Raça; ² NM: nefropatia membranosa; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ³ Meses.

Os pacientes positivos para CHIKV-IgM foram comparados àqueles sem anticorpos detectáveis em relação à presença de manifestações musculoesqueléticas crônicas e doenças subjacentes prévias. As características descritivas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 2. A maioria dos 57 pacientes era do sexo feminino (86%), com idade média de 52,2 anos (DP 11,4). O tempo médio do diagnóstico da fase aguda da infecção foi de 31,8 meses (DP 5,7). Aproximadamente 53% dos pacientes apresentavam patologias subjacentes, principalmente hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Nesta amostra, não foram detectadas diferenças entre os grupos com CHIKV-IgM positivo ou negativo em termos da frequência de pacientes com sintomas musculoesqueléticos crônicos persistentes (86% x 82%, $p = 0,76$) ou da presença de condições crônicas subjacentes prévias (71% x 50%, $p = 0,25$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características de 57 pacientes com febre chikungunya persistente há mais de 12 meses, acompanhados no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Características ¹	Todos (N = 57)	CHIKV-IgM positivo (N=7)	CHIKV-IgM negativo (N=50)
Idade, anos²	52,2 (11,4)	53,7 (10,7)	52,0 (11,6)
Gênero			
Feminino, N (%)	49 (86%)	6 (85,7%)	43 (86%)
Masculino, N (%)	8 (14%)	1 (14,3%)	7 (14%)
Raça			
Branco, N (%)	17 (29,8%)	1 (14,3%)	16 (32%)
Não-branco, N (%)	40 (70,2%)	6 (86,7%)	34 (68%)
Tempo decorrido entre a infecção aguda e a coleta do CHIKV-IgM (meses)²	31,8 (5,7)	28,3 (7,7)	32,3 (5,3)
Doenças associadas, N (%)	30 (52,6%)	5 (71,4%)	25 (50%)
Hipertensão, N (%)	24 (42,1%)	5 (71,4%)	19 (38%)
Diabetes mellitus, N (%)	10 (17,5%)	2 (28,6%)	8 (16%)
Hipotireoidismo, N (%)	5 (8,8%)	0 (0%)	5 (10%)
Sintomas musculoesqueléticos crônicos persistentes, N (%)	47 (82,4%)	6 (85,7%)	41 (82,0%)

¹, p-valor > 0.05 foi estabelecido para todas as características; ², média (DP); CHIKV-IgM: anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya.

DISCUSSÃO

A CHIK foi observada pela primeira vez no Brasil nas regiões Norte e Nordeste. O Nordeste do Brasil foi severamente afetado pela epidemia e foi necessário estabelecer um ambulatório específico para o CHIK no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco devido à alta frequência de manifestações crônicas. Isso nos levou a avaliar se a progressão a longo prazo da CHIK em pacientes brasileiros foi diferente da de outros países afetados. Apresentamos aqui os dados sorológicos e clínicos de pacientes com CHIKV-IgM detectável a longo prazo acompanhados em ambulatório específico para pessoas com sintomas crônicos após CHIK no Nordeste do Brasil.

De acordo com estudos iniciais, após a infecção pelo CHIKV, há uma redução progressiva na produção de CHIKV-IgM, que foi detectada em 76,2% dos pacientes entre dois e seis meses, 69,8% entre sete e 12 meses e 55,5% entre 13 e 18 meses após a fase aguda. Estudos subsequentes realizados em diferentes regiões do mundo demonstraram que a produção de CHIKV-IgM pode variar de acordo com o tempo decorrido após a infecção aguda e a população avaliada (Tabela 3). Na África, CHIKV-IgM pode ser detectado em até 51% dos pacientes aproximadamente um ano após a CHIK, enquanto a Itália relatou menores porcentagens de anticorpos detectáveis, variando de 13% a 17%, após um período semelhante (DEMANOU et al., 2010; MORO et al., 2012; PIERRO et

al., 2015). Neste estudo, observamos uma frequência de positividade do CHIKV-IgM comparável à dos estudos italianos (12%), embora com avaliações realizadas em diferentes períodos.

Tabela 3 - Estudos a respeito da persistência de anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya (CHIKV-IgM) de acordo com o tempo decorrido após a febre chikungunya e o país de avaliação.

Autor, ano	País	Tempo (meses) ¹	Pacientes CHIKV-IgM+ /total (%)
Grivard et al., 2007	Ilhas Reunião	13 – 18	25/45 (55,5)
Chopra et al., 2008	Índia	3 – 6	19/30 (63)
Oliver et al., 2009	França	13	2/18 (11,1)
Demanou et al., 2010	Camarões	12	54/105 (51,4)
Moro et al., 2012	Itália	12 – 13	30/227 (13,2)
Chaaithanya et al., 2014	Índia	36	5/14 (35,7)
Pierro et al., 2015	Itália	12 – 13	23/133 (17,3)
Chelluboina et al., 2019	Índia	12	4/21 (19)

¹, tempo decorrido após a febre chikungunya; CHIKV-IgM: anticorpos séricos IgM-específico anti-chikungunya.

É plausível aceitar que a diferença observada no presente estudo esteja relacionada apenas ao tempo decorrido desde a fase aguda do CHIK, pois nossa avaliação ocorreu após um intervalo médio de 28 meses, maior que os intervalos em estudos anteriores. Além disso, um kit ELISA disponível comercialmente foi utilizado no presente estudo, o que pode ter reduzido a sensibilidade para detecção de tais anticorpos (ROUGERON et al., 2015). Também podemos especular que a produção a longo prazo do CHIKV-IgM pode estar relacionada ao genótipo do CHIKV, fatores genéticos do hospedeiro ou fatores epigenéticos relacionados ao ambiente, além de uma possível estimulação antigênica contínua.

Se a persistência do CHIKV-IgM na fase crônica do CHIK está relacionada a um possível papel patogênico ainda não foi totalmente estabelecido. Estudos que avaliaram apenas indivíduos com dor articular persistente na fase crônica do CHIK demonstraram CHIKV-IgM detectável em torno de 63% após seis meses e em 11 a 19% após um ano (CHELLUBOINA et al., 2019; CHOPRA et al., 2008; OLIVER et al., 2009). O CHIKV-IgM também foi detectado em pacientes que tinham artrite destrutiva até três anos após a infecção pelo CHIKV, corroborando a hipótese de que seja produzido persistentemente devido à manutenção de um reservatório viral em tecidos do hospedeiro (CHOPRA et al., 2008; LABADIE et al., 2010; MALVY et al., 2009; OLIVER et al., 2009). Embora nosso pequeno tamanho amostral não permita conclusões definitivas, nossos resultados são semelhantes aos de outros estudos que não relataram correlação entre a presença de

CHIKV-IgM e manifestações articulares crônicas de CHIK. Por exemplo, Moro e Borgherini detectaram CHIKV-IgM em 40% dos pacientes até 18,7 meses após a infecção, sem associação com artralgia persistente (BORGHERINI et al., 2008; MORO et al., 2012).

Além disso, alguns estudos têm relatado de forma controversa que a gravidade do CHIK, bem como a cronicidade dos sintomas, pode estar relacionada à presença de comorbidades, como hipertensão e diabetes (ECONOMOPOULOU et al., 2009; ZAID et al., 2018). No entanto, nenhum estudo avaliou se a presença dessas comorbidades afeta a duração da produção de IgM. Em nosso estudo, a frequência de condições prévias subjacentes não diferiu entre pacientes com CHIKV-IgM positivo e negativo, o que pode sugerir que a presença de comorbidades não está relacionada à produção persistente desses anticorpos a longo prazo.

Em resumo, em contraste com a maioria dos estudos que analisaram pacientes com até 12 a 18 meses de infecção pós-CHIK, esta série de casos detectou CHIKV-IgM por até 35 meses em 12,3% dos pacientes brasileiros. A presença de sintomas articulares persistentes e condições subjacentes não parece estar associada à produção a longo prazo de CHIKV-IgM nesta amostra, embora sejam necessários mais estudos para validar essas observações. Este estudo indica que um teste sorológico positivo para CHIK-IgM isolado não deve definir o diagnóstico de uma doença recente.

Referências

- BORGHERINI, G. et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical infectious diseases**, v. 47, n. 4, p. 469–75, 15 2008.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, n. 3, p. 1–10, 2016.
- CHELLUBOINA, S. et al. Persistence of antibody response in chikungunya. **Virus Disease**, v. 30, n. 3, p. 469–473, 2019.
- CHOPRA, A. et al. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 9, p. 2921–2922, 2008.
- COELHO, A. et al. A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 1, p. 2876–84, 2015.
- DEMANOU, M. et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. **BMC Research Notes**, v. 3, n. 1, p. 128, 2010.
- ECONOMOPOULOU, A. et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534–41, 2009.
- GRIVARD, P. et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. **Pathologie Biologie**, v. 55, n. 10, p. 490–494, 2007.
- LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894–906, 2010.
- MALVY, D. et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, p. 200, 2009.
- MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 165–172, 2012.
- OLIVER, M. et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. 1–10, 2009.
- PIERRO, A. et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. **New microbes and new infections**, v. 7, p. 23–5, 2015.

PINEDA, C. et al. Chikungunya in the region of the Americas. A challenge for rheumatologists and health care systems. **Clinical Rheumatology**, v. 35, n. 10, p. 2381–5, 2016.

ROUGERON, V. et al. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 144–52, 2015.

ZAID, A. et al. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. **Arthritis and Rheumatology**, v. 70, n. 4, p. 484–95, 2018.

6.3 ARTIGO 3 (REVISÃO) – QUAL A RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS CHIKUNGUNYA E OS RINS? UMA REVISÃO DE ESCOPO

(Artigo submetido à revista *Reviews in Medical Virology*, ISSN:1099-1654)

INTRODUÇÃO

O CHIKV foi isolado inicialmente na Tanzânia em 1952. Seu nome significa “aqueles que se dobram”, na língua Makonde, em referência à aparência encurvada das pessoas acometidas, que sofrem com artralgia intensa (LUMSDEN, 1955; ROBINSON, 1955). Apenas após surtos epidêmicos com ocorrência de manifestações atípicas na Índia e em algumas localidades da Ásia em 2005 e 2007, houve novo interesse pelo estudo da CHIK. Na mesma época, na França e no norte da Itália, cerca de 250 casos autóctones foram registrados e, em 2013, foi relatado o primeiro caso de transmissão local nas Américas (KUCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012a; LEPARC-GOFFART et al., 2014).

O CHIKV é um arbovírus (*Arthropod-borne virus*) pertencente à família *Togaviridae*, do gênero *Alphavirus* (SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012). Sua replicação e transmissão ocorrem através de artrópodes *Aedes aegypti*, com ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais e *Aedes albopictus*, com capacidade de disseminação em regiões temperadas dos Estados Unidos e Europa (KAMAL ID et al., 2018; SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012).

Os principais sinais e sintomas da fase aguda são febre elevada e dor articular severa, que tendem a se resolver dentro de uma a duas semanas. Nessa fase, diversas manifestações atípicas foram descritas, especialmente em períodos de epidemia (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Por motivos ainda não totalmente esclarecidos, alguns indivíduos evoluem para a fase subaguda e crônica, nas quais os sintomas podem persistir por meses a anos (VIJAYAN; SUKUMARAN, 2016). Alguns estudos sugerem que os sintomas crônicos podem decorrer da persistência viral em tecidos linfóides, músculos, fígado, baço e tecido sinovial, responsáveis pela manutenção de viremia e/ou estímulo antigênico contínuo (BURT et al., 2017; HAESE et al., 2016; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010).

Apesar das queixas reumatológicas serem as mais comuns e mais amplamente estudadas, as manifestações atípicas da CHIK também podem estar associadas a significativa morbidade e a maior mortalidade. Dentre as formas atípicas, já foram descritos o acometimento neurológico, cardiológico, dermatológico, vascular, renal e

outros. Essa revisão de escopo foi conduzida para identificar e caracterizar a evidência global de estudos publicados sobre a relação entre doença renal e a CHIK. O produto desta revisão reúne os dados e os hiatos do conhecimento sobre a apresentação clínica e fatores de risco associados à lesão renal relacionada à CHIK, bem como sobre o impacto que a doença renal ocasiona para os pacientes com CHIK.

METODOLOGIA

Seguimos o quadro geral delineado por Arksey e O'Malley que incluía: 1) estabelecer uma questão de pesquisa, 2) realizar uma pesquisa de literatura rigorosa, 3) triagem de relevância de artigos capturados, 4) caracterizar todos os artigos relevantes, e 5) agrupar e resumir os resultados dos dados extraídos.

Protocolo de estudo e critérios de elegibilidade

Este estudo foi conduzido de acordo com a extensão *Preferred Reporting Items for Systematic reviews e Meta-analyses for Scoping Reviews* (PRISMA-Scr). Os critérios do PICOS foram definidos: pacientes - pacientes adultos com diagnóstico de febre chikungunya; desfechos - LRA, TRS, doença renal; estudos - estudos observacionais, publicados até 12 de fevereiro de 2021.

Os estudos foram incluídos ao relatarem (1) método diagnóstico da febre chikungunya e (2) identificação de LRA ou DRC ou transplante renal ou dosagem de creatinina sérica. Os critérios de exclusão incluíram: (1) estudos exclusivamente com crianças, gestantes e puérperas; (2) relatos de casos e artigos de revisão; (3) estudos escritos em idiomas diferentes do inglês.

Estratégia de busca e seleção de dados

Esta revisão teve duas questões principais da pesquisa: “Qual o estado atual do conhecimento sobre a associação da lesão renal associada a CHIK, sua frequência, sua apresentação, seus fatores de risco e seu impacto na evolução da doença?” e “Como a doença renal pré-existente impacta na evolução dos pacientes acometidos por CHIK?”.

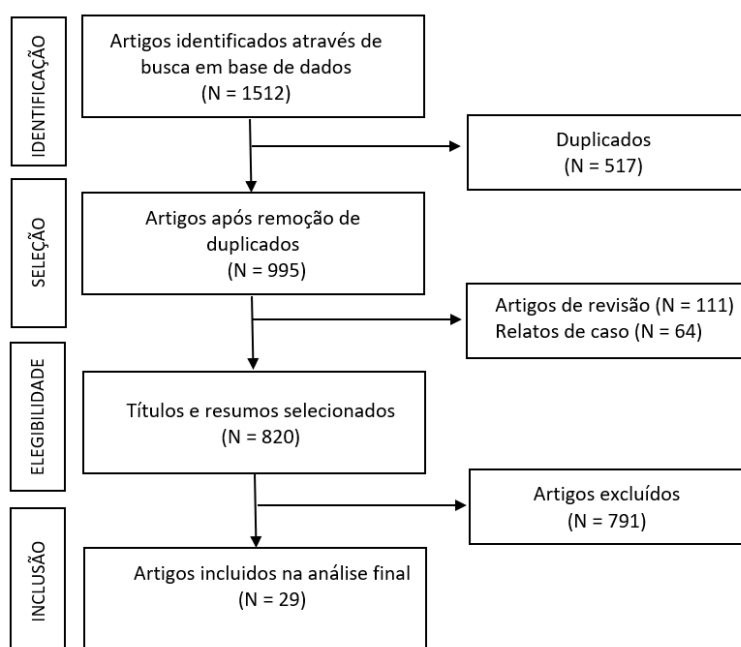
Pesquisamos sistematicamente as bases de dados do PubMed, SCOPUS e Web of Science com os termos: (“Chikungunya” OR “Chikungunya fever” OR “Chikungunya virus”) AND (“Acute Kidney Injury” OR “Kidney” OR “Nephrology” OR “Renal Disease” OR “Nephropathy” OR “Renal” OR “Clinical Characteristics” OR “Clinical

Features" OR "Severe sepsis" OR "Renal replacement therapy" OR "Organ failures" OR "Renal failure" OR "Renal disorder" OR "Severe forms" OR "Severe form" OR "Severe case" OR "Severe cases" OR "Emerging forms"). A escolha dos artigos foi baseada em (1) especificação clara e definição da população de estudo; (2) aplicação uniforme de critérios de inclusão e exclusão pré-especificados para todos os participantes e (3) medidas de desfecho claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo.

RESULTADOS

Do total inicial de 995 referências, 29 artigos foram selecionados após aplicar os critérios de inclusão definidos (Figura 1). Dados a respeito da associação entre CHIK e lesão renal são escassos, com estudos realizados apenas na fase aguda da doença. Nessa fase, a prevalência de lesão renal é variável e carece de melhor caracterização. Já em fases subaguda e crônica da CHIK, não há estudos que avaliem a função renal dos pacientes que persistem sintomáticos.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA ScR



LESÃO RENAL AGUDA ASSOCIADA A FEBRE CHIKUNGUNYA

Caracterização da frequência e alterações laboratoriais da LRA associada à CHIK

Estudos transversais conduzidos em diferentes regiões do mundo demonstraram que a incidência de manifestações renais decorrentes de CHIK em fase aguda pode ser extremamente variável a depender da população avaliada e carece de melhor caracterização (Tabela 1). Considerando que a LRA é uma manifestação atípica da CHIK, a maioria dos estudos é realizada com pacientes hospitalizados, com ou sem manifestações graves. Os primeiros estudos que avaliaram pacientes hospitalizados detectaram disfunção renal em 5,7% (sete de 123 pacientes graves) e falência renal 0,6% (dois de 316 pacientes) deles, nas Ilhas Reunion e Mayotte, respectivamente (RENAULT et al., 2005; SISSOKO et al., 2008). Já entre pacientes internados em terapia intensiva, a incidência de LRA chegou a 79% em estudo de Lemant et al. (2008), com necessidade de TRS em nove de 33 pacientes (LEMANT et al., 2008). Entretanto, nesses estudos, não são descritas as definições de lesão ou falência renal utilizadas.

Estudos posteriores descreveram a incidência de LRA associada a CHIK entre pacientes hospitalizados, utilizando definições mais objetivas, conforme KDIGO de LRA (KDIGO, 2012). Na Guiana Francesa, definindo LRA como KDIGO estágio 2, cinco de 96 adultos hospitalizados apresentaram manifestações renais, representando 5,2% do total dos pacientes e 18% dentre aqueles com formas graves e atípicas. Um paciente apresentava DRC como comorbidade prévia (BONIFAY et al., 2018). Já Perti et al. (2016), avaliaram a frequência de LRA conforme os estágios do KDIGO entre pacientes de Porto Rico e dos Estados Unidos. LRA foi detectada em 33 de 153 pacientes (21,6%), sendo 69,7% KDIGO estágio 1, 18,2% KDIGO estágio 2 e 12,1% KDIGO estágio 3. Destes, 28 pacientes apresentavam DRC prévia (PERTI et al., 2016). Mesquita et al. (2012), também classificaram 25 pacientes com LRA dentre 55 internados com CHIK de acordo com o estágio do KDIGO, detectando estágio 1 em 60%, estágio 2 em 4% e estágio 3 em 36% deles (MESQUITA et al., 2021).

Tabela 1 - Lesão renal aguda em pacientes com febre chikungunya

AUTORES, ANO, LOCAL	PACIENTES	ACHADOS	DEFINIÇÃO LRA E DRC PRÉVIA
Bonifay et al., 2018, Guiana Francesa, França	96 pacientes hospitalizados	5 pacientes com falência renal (5.2% do total / 18% das formas graves/atípicas)	Falência renal: KDIGO estágio 2 DRC: 8 (12%) pacientes
Borgherini et al., 2007, Ilhas Reunão, França	157 pacientes 97 hospitalizados 60 não hospitalizados	35 (36.1%) pacientes com lesão renal hospitalizados 8 (13.3%) pacientes com lesão renal não hospitalizados, p = 0.002	Lesão renal: Cr > 1.36 mg/dl DRC: 7/11 pacientes com Cr > 2.26 mg/dl
Bower et al., 2021, Kassala, Sudão	141 pacientes não hospitalizados CHIKV PCR+ (n = 119) CHIKV PCR- (n = 22)	CHIKV PCR+: Cr média (mg/dl): 0.8 (DP 0.7) 1 paciente com LRA CHIKV+ CHIKV PCR-: Cr média (mg/dl): 0.9 (DP 0.2)	Lesão renal: sem definição
Crosby et al., 2016, Ilhas Martinique e Guadalupe, França	65 pacientes em terapia intensiva	27 (41%) pacientes com falência renal 20 (31%) pacientes em TRS. Cr mediana (mg/dl): 1.6 (0.96 – 4.2)	Falência renal: sem definição DRC: 13 (20%) pacientes
Danis-Lozano et al., 2017, Chiapas, México	95 pacientes hospitalizados CHIKV PCR+ (n = 62) CHIKV PCR- (n = 33)	Creatinina semelhante entre virêmicos e não virêmicos Maioria dos pacientes apresentavam creatinina 0.5 - 1.9 mg/dl	
Dorléans et al., 2018, Ilhas Martinique e Guadalupe, França	1821 pacientes hospitalizados 354 pacientes graves	26% de lesão renal dentre 674 casos atípicos 36% de falência renal dentre 354 casos graves 55.4% de falência renal dentre 74 óbitos	Lesão e falência renal: sem definição
Economopoulou et al., 2009, Ilhas Reunion, França	610 pacientes com casos atípicos	120 (19.7%) pacientes com lesão pré-renal 1% com hematúria 41 (34%) pacientes com exacerbação de DRC	41/120 pacientes com exacerbações de doenças renais pré-existent (36 DRC, 2 nefropatias e 3 transplantes renais). DRC: 76 (12%) pacientes
Godaert et al., 2017, Ilhas Martinique, França	Idosos ≥ 65 anos (n = 267) Adultos < 65 anos (n = 109), atendidos em emergência	Idosos ≥ 65 anos: Cr média (mg/dl) 1.33 (DP 0.97) Adultos < 65 anos: Cr média (mg/dl) 1.2 (DP 1.0)	Doença renal moderada ou severa prévia: Idosos ≥ 65 anos: 8/267 (3%) Adultos < 65 anos: 1/109 (0.9%)
Koeltz et al., 2014, Polinésia Francesa, França	64 pacientes em terapia intensiva	30 (46.9%) pacientes com falência renal à admissão 100% dos pacientes em TRS Cr mediana (mg/dl): 1.49 (0.89 – 2.08)	Falência renal: sem definição, porém todos necessitaram de TRS DRC: 15 (23%) pacientes
Lemant et al., 2008, Ilhas Reunion, França	33 pacientes em terapia intensiva	26 (79%) pacientes com LRA 9 pacientes com necessidade de TRS	História de falência renal: 4 (1 DRC)
Mesquita et al., 2021, Fortaleza, Brasil	55 pacientes hospitalizados	25 pacientes desenvolveram LRA (45.45%) 15 (60%) KDIGO 1: 1 (4%) KDIGO 2; 9 (36%) KDIGO 3	LRA: classificação KDIGO 2012
Nkoghe et al., 2012, Gabão	274 pacientes, hospitalizados CHIKV+ (n = 224)	CHIKV+: Cr média (mg/dl) 1.09 (DP 0.36) CHIKV-: Cr média (mg/dl) 0.8 (DP 0.17); p < 0,0001	Alteração da função renal: sem definição

	Controles CHIKV- (n = 50)		
Perti et al., 2016, Porto Rico e Estados Unidos	180 pacientes	33/153 (21.6%) com LRA: 23 (69.7%) KDIGO 1; 6 (18.2%) KDIGO 2; 4 (12.1%) KDIGO 3	LRA: classificação KDIGO 2012 DRC: 28 (15.6%) pacientes
Renault et al., 2007, Ilhas Reunion, França	123 pacientes graves	7 (5.7%) pacientes com falência renal	Falência renal: sem definição
Rollé et al., 2016, Ilhas Guadalupe, França	110 pacientes hospitalizados Formas graves (n = 68) Formas não graves (n = 42) Choque/sepsis grave (n = 25) Sem choque (n = 85):	Formas não graves x Formas graves: - Lesão renal na admissão: 12 (19%) x 20 (50%), p <0.001 Cr D1 (mg/dl): 1.07 (0.88-1.48) x 1.35 (0.92-2.06), p = 0.07 - Falência renal no curso da doença: 0 (0%) x 15 (36%), p <0.001 Cr D2-D7 (mg/dl): 1.14 (0.92-1.57) x 1.73 (0.85-4.64), p = 0.09 Choque ou sepsis grave x Sem choque: - Lesão renal na admissão 17 (71%) x 15 (19%), p <0.001 Cr D1 (mg/dl): 1.78 (1.29-3.88) x 1.09 (0.87-1.52), p 0.008 - Falência renal no curso da doença 13 (52%) x 2 (2%), p <0.001 Cr D2-D7 (mg/dl): 2.56 (1.39-6.45) x 1.14 (0.86-1.59), p = 0.002	Lesão e falência renal: sem definição DRC: 5 (8%) pacientes das formas graves e 4 (10%) pacientes das formas não graves DRC: 3 (13%) pacientes de sepsis grave ou choque e 6 (8%) pacientes sem sepsis grave
Staikowsky et al., 2009, Ilhas Reunion, França	A1: CHIKV PCR+ (n = 180) A2: CHIKV PCR-, IgM+ (n = 34) B: CHIKV PCR-, IgM- (n = 46)	A1: Cr média (mg/dl), variação: 1.26 (DP 0.83), 0.45-6.83 A2: Cr média (mg/dl), variação: 1.18 (DP 1.14), 0.6-7.48 B: Cr, média (mg/dl), variação: 1.01 (DP 0.55), 0.4-3.71* *p < 0,01 (A1 x B) para a diferença de creatinina	Falência renal (comorbidade prévia): A1: 15/180 (8.3%) A2: 4/34 (16.7%) B: 0/46 (0%)
Sissoko et al., 2008, Ilhas Mayotte, França	316 pacientes hospitalizados	2 (0.6%) pacientes com falência renal	Falência renal: sem definições
Tandale et al., 2009, Índia	99 pacientes hospitalizados com manifestações neurológicas	49 (49.5%) pacientes com alteração da função renal 49/69 (71%) pacientes com alteração da função renal (após exclusão de 30 pacientes com manifestações apenas neurológicas)	Alteração da função renal: sem definição

CHIKV: vírus chikungunya; Cr: creatinina; Cr D1: mediana da creatinina no 1º dia de internamento; Cr D2-D7: mediana da creatinina do 2º ao 7º dia de internamento; LRA: lesão renal aguda; DRC: doença renal crônica;

TRS: terapia substitutiva renal; CHIK: febre chikungunya; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

A avaliação da lesão renal também foi realizada em estudos que incluíram apenas pacientes com manifestações atípicas de CHIK. Em dois hospitais na Índia, por exemplo, dentre 99 pacientes com manifestações neurológicas, alterações de função renal foram detectadas em 49 (49,5%) deles, sendo a manifestação atípica mais frequente em um dos centros avaliados. Ao excluir pacientes que apresentavam apenas síndromes neurológicas, houve injúria renal em 71% dos pacientes (TANDALE et al., 2009). No mesmo ano, uma grande casuística de 610 pacientes com manifestações atípicas em fase aguda de CHIK foi avaliada após epidemia nas Ilhas Reunião, dos quais 76 (12%) apresentavam doenças renais pré-existentes (descritas como DRC, nefropatias e transplante renal). Cento e vinte (19,7%) pacientes apresentaram lesão pré-renal, sendo 41 casos de exacerbações de doenças renais pré-existentes. Hematúria, achado não habitual da lesão pré-renal, foi descrita em 1% dos casos (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Já nas Ilhas Martinique e Guadalupe, dentre 674 pacientes hospitalizados com casos atípicos, a incidência de LRA foi de 26%. Considerando apenas pacientes com formas graves de CHIK, falência renal foi detectada em 36% de 354 pacientes e, em 55,4% de 74 pacientes que faleceram (DORLÉANS et al., 2018). Esses estudos, entretanto, não foram realizados com o objetivo específico de caracterizar a lesão renal associada a CHIK, mas sim descrever a ocorrência de diversas manifestações atípicas da doença. Provavelmente por isso, há limitações quanto às definições de LRA utilizadas, bem como quanto aos achados laboratoriais encontrados nos pacientes acometidos.

Poucos autores descrevem os achados laboratoriais relacionados à função renal em pacientes com CHIK. Koeltz et al. (2014), na Polinésia Francesa, detectaram falência renal em 47% dos 64 pacientes admitidos em terapia intensiva por CHIK, sendo 15 deles com antecedente de DRC. A mediana de creatinina sérica foi 1,5 mg/dl (IQR 0,89 – 2,08) e todos os 30 pacientes necessitaram de TRS (KOELTZ; LASTERE; JEAN-BAPTISTE, 2014). Nas Ilhas Martinique e Guadalupe, Crosby et al. (2016) avaliaram 65 pacientes também em terapia intensiva. A mediana de creatinina sérica na admissão foi 1,6 mg/dl (IQR 0,96 – 4,2), sendo que 13 pacientes apresentavam diagnóstico prévio de DRC. Vinte e sete (41%) pacientes apresentaram falência renal e 31% necessitaram de terapia renal substitutiva (CROSBY et al., 2016). Ainda, ao comparar a creatinina sérica de jovens e idosos com mais de 65 anos à admissão hospitalar, Godaert et al. (2017) não encontraram diferença significativa (1,34 x 1,2 mg/dl; $p = 0,26$) (GODAERT et al., 2017).

De fato, a maior frequência de LRA associada a CHIK parece estar relacionada às apresentações atípicas e graves da infecção. Por exemplo, entre pacientes que necessitam

de hospitalização, observa-se maior incidência de LRA, definida como creatinina superior a 1,36 mg/dl, quando comparados aos não hospitalizados (36,1 x 13,3%, $p = 0,002$) (BORGHERINI et al., 2007). Além disso, dentre pacientes hospitalizados, a gravidade da doença também está associada à maior frequência de LRA. Esta observação foi confirmada por Rollé et al. (2016), que avaliaram 110 pacientes segundo a ocorrência de manifestações graves, sepse e choque séptico decorrente da CHIK, em estudo conduzido nas Ilhas Guadalupe. Pacientes com quadros graves de CHIK apresentaram maior probabilidade de alteração da função renal na admissão hospitalar (50% x 19%, $p = 0,001$) e falência renal no curso da doença (36% x 0%, $p < 0,001$), comparados àqueles com quadros não graves. Sepse grave ou choque séptico também esteve associada a maior frequência de LRA na admissão hospitalar (71% x 19%, $p < 0,001$) e no curso da doença (52% x 2%, $p < 0,001$). A mediana da creatinina sérica foi maior no grupo com sepse grave no primeiro dia (1,8 x 1,1 mg/dl; $p = 0,008$) e do segundo ao sétimo dia de internamento (2,6 x 1,1 mg/dl; $p = 0,002$) (ROLLÉ et al., 2016).

Por outro lado, a viremia isoladamente não parece ter relação direta com a chance de desenvolver LRA. Alguns autores analisaram manifestações clínicas e laboratoriais de pacientes com infecção pelo CHIKV em fase virêmica (PCR positivo) e pós virêmica (PCR negativo). Nos estudos de Bower et al. (2021) e Danis-Lozano et al. (2017), os autores compararam pacientes virêmicos e não virêmicos, e não detectaram diferença de creatinina sérica entre eles (BOWER et al., 2021; DANIS-LOZANO et al., 2017). Já Staikowsky et al. (2009) compararam pacientes virêmicos (180), não virêmicos (34) e pacientes sem CHIK (46) e encontraram diferença de creatinina média apenas entre o grupo de pacientes virêmicos comparado àqueles sem CHIK (1,26 x 1,01 mg/dl; $p < 0,01$). Entretanto, 8,3% dos pacientes virêmicos tinham DRC prévia, enquanto nenhum dos não virêmicos apresentavam esta comorbidade (STAIKOWSKY et al., 2009). Resultados semelhantes foram encontrados por Nkoghe et al. (2012) que detectaram diferença significativa de creatinina sérica entre pacientes virêmicos, comparados a controles saudáveis no Gabão (1,09 x 0,8 mg/dl; $p < 0,0001$) (NKOGHE et al., 2012).

Alterações histopatológicas renais na CHIK

Os estudos a respeito das alterações histopatológicas renais em humanos também são escassos e a maioria realizados *post mortem* em pacientes em fase aguda de CHIK (Tabela 2). Recentemente, autores colombianos avaliaram necrópsias renais de 13 pacientes com CHIK fatal. A média de creatinina sérica dos pacientes foi de 3,5 mg/dl. Achados histopatológicos revelaram 11 casos de nefrite intersticial aguda, nove com congestão / edema glomerular, cinco com necrose tubular aguda e nefroesclerose e um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa. Nesse estudo, não foi realizada pesquisa viral no tecido renal (MERCADO et al., 2018). Posteriormente, além de descrever achados histopatológicos de glomerulosclerose (8), arteriosclerose (7), infiltrado intersticial mononuclear (10), fibrose intersticial (7) de 11 pacientes falecidos por CHIK em fase aguda, Sharp et al. (2020), também investigaram antígenos virais no tecido renal. Em seis pacientes (55%), pela primeira vez antígenos do CHIKV foram detectado através de imunohistoquímica em vasos, glomérulos, tecido conjuntivo intersticial, infiltrado inflamatório, epitélio tubular renal em humanos (SHARP et al., 2020). Apesar de ter sido detectado material viral em fase aguda, até o momento não há evidências de persistência do CHIKV ou de lesão renal a longo prazo decorrente desta infecção.

Tabela 2 - Achados histopatológicos renais em pacientes com febre chikungunya

AUTOR, ANO, LOCAL	PACIENTES	ACHADOS
Mercado, 2018, Colombia	13 pacientes falecidos com CHIK	- Nefrite intersticial aguda (11) - Congestão/edema glomerular (9) - Glomerulosclerose (5) - Necrose tubular aguda (5) - Glomerulonefrite membranoproliferativa (1)
Sharp, 2021, Puerto Rico	11 pacientes falecidos com CHIK	- Glomerulosclerose severa (3) - Glomerulosclerose (leve/moderada) (5) - Aterosclerose (7) - Infiltrado mononuclear intersticial (10) - Fibrose intersticial (7) Antígeno CHIKV detectado por IHC (6): - Vascular (6) - Glomerular (4) - Cápsula/ tecido conectivo intersticial (2) - Infiltrado inflamatório (2) - Epitélio tubular (1)

IHC: imunohistoquímica; CHIK: febre chikungunya; CHIKV: vírus chikungunya

Impacto da LRA na evolução da CHIK

Considerando que disfunções de órgãos de forma geral estão relacionados a maiores complicações na CHIK, incluindo encefalopatia, falência respiratória, falência hepática, cardíaca e renal, alguns estudos avaliaram o impacto da disfunção renal na evolução da doença (Tabela 3). Economopolou et al. (2009), ao descrever diversas manifestações atípicas da CHIK, avaliaram os impactos de algumas manifestações agudas e condições prévias na evolução da infecção, não encontrando a LRA como fator de risco para maior gravidade da doença ou óbito (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores. Freitas et al. (2018), avaliaram 1.310 óbitos além do esperado em período epidêmico, comparado a meses anteriores, e Frutuoso et al. (2020), avaliaram 5.850 óbitos por CHIK e, em ambos os estudos, falência renal não esteve associada a maior mortalidade nos pacientes com a infecção (FREITAS; DONALISIO; ALARCÓN-ELBAL, 2018; FRUTUOSO et al., 2020).

Entretanto, resultados diversos aos anteriores foram encontrados por outros autores. Gupta et al. (2018), ao compararem pacientes sobreviventes e não sobreviventes pós infecção por CHIK admitidos em unidade de terapia intensiva, encontraram falência renal e necessidade de TRS significativamente maiores entre os não sobreviventes (56,5% x 25%; $p < 0,0001$ e 68,18% x 2,63%; $p < 0,0001$, respectivamente) (GUPTA et al., 2018). Godaert et al. (2018), ao avaliar especificamente 385 idosos com mais de 65 anos, encontrou falência renal em 30,4% deles, sendo um fator de risco independente para morte nesta população (HR 3,5; 1,7 - 7,1; $p = 0,0007$) (GODAERT et al., 2018). Perti et al. (2016), encontraram ainda maior risco de hospitalização entre os pacientes que apresentavam LRA no início (RR 1,64; 95%CI 1,33 – 2,04) ou no curso da doença da doença (RR 1,75; 95%CI 1,40 - 2,19), demonstrando que a lesão renal pode aumentar a morbidade mesmo em não idosos (PERTI et al., 2016). Em estudo recente, Mesquita et al. (2021), encontrou maior chance de LRA entre pacientes não sobreviventes de CHIK comparados a sobreviventes (84,21% x 25%; $p < 0,001$), e este foi um fator independente de risco para maior mortalidade (OR 12,06; 95%CI 2,55 – 57,15; $p = 0,002$) (MESQUITA et al., 2021).

Tabela 3 - Impacto da lesão renal aguda na evolução da Febre Chikungunya

AUTOR, ANO, LOCAL	PACIENTES	LESÃO RENAL AGUDA	ACHADOS
Economopoulou et al., 2009, Ilhas Reunião, França	610 casos atípicos	120 (19,7%) pacientes com lesão pré-renal 1% com hematúria 41 (6,7%) pacientes com exacerbação de DRC	41 pacientes com exacerbações de doenças renais pré-existent. Comorbidades descritas como DRC (36), nefropatias (2) e transplante renal (3). 76 (12%) pacientes tinham DRC LRA e DRC não se relacionaram com a gravidade da doença e óbito
Freitas et al., 2018, Porto Rico	1.310 excessos de óbitos		Falência renal não esteve relacionada a aumento de mortalidade, ao avaliar os casos excedentes de óbitos além do esperado para o período
Frutuoso et al., 2020, Brasil	5.850 óbitos por CHIK	Falência renal: - casos confirmados 8/671 (1,2%) - casos prováveis 47/2464 (1,9%) - total 55/3155 (1,8%)	Falência renal não se relacionou a aumento de mortalidade
Godaert et al., 2018, Ilhas Martinique, França	385 pacientes ≥ 65 anos	117 (30,4%) pacientes com falência renal	35 (9,1%) pacientes morreram durante a hospitalização Falência renal foi fator de risco independente de morte para idosos com CHIK, HR 3,5 (1,7 – 7,1); p = 0,0007
Gupta et al., 2018, Nova Delhi, Índia	60 pacientes em terapia intensiva	15/60 (25%) com falência renal 16/60 (26,6%) TRS	Falência renal e TRS foram mais frequentes entre pacientes que faleceram comparados aos sobreviventes [13 (56,5%) x 2 (0,35%); p < 0,0001 e 15 (68,2%) x 1 (2,6%); p < 0,0001, respectivamente]
Mesquita et al., 2021, Fortaleza, Brasil	55 pacientes hospitalizados	25 (45,45%) pacientes com LRA 15 (60%) KDIGO 1 1 (4%) KDIGO 2 9 (36%) KDIGO 3	16/25 (64%) pacientes com LRA faleceram LRA mais frequente entre não sobreviventes comparados aos sobreviventes [16 (84%) x 9 (25%); p < 0,001] Creatinina média (mg/dL) foi maior entre não sobreviventes comparados aos sobreviventes: 1,40 (DP 1,21) x 0,79 (DP 0,34); p < 0,001 LRA foi fator de risco independente de óbito, OR 12,06 (2,55–57,15); p = 0,002
Perti et al., 2016, Porto Rico e Estados Unidos	180 pacientes (153 avaliados quanto a LRA)	33/153 (21,6%) com LRA: 23 (69,7%) KDIGO 1 6 (18,2%) KDIGO 2 4 (12,1%) KDIGO 3	Ajustados para a idade, estiveram relacionados a aumento do risco de hospitalização: DRC [28/180 (15,6%) dos pacientes]: RR 1,52 (95%CI 1,19 – 1,94) LRA na apresentação: RR 1,64 (95%CI 1,33 – 2,04) LRA no curso da doença: RR 1,75 (95%CI 1,40 – 2,19)

LRA: lesão renal aguda; DRC: doença renal crônica; TRS: terapia substitutiva renal; CHIK: febre chikungunya; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

EVOLUÇÃO DA FEBRE CHIKUNGUNYA NO PACIENTE COM DRC

Os impactos que doenças pré-existentes podem causar em pacientes que se infectam com CHIK permanecem controversos. A existência de DRC previamente ao diagnóstico da infecção viral é apontada como fator de risco para desenvolvimento de formas graves ou atípicas da doença, porém sem consenso entre estudos (Tabela 4).

No estudo de Economopolou et al. (2009), 12% dos pacientes tinham DRC pré-existente e 5% dos 65 óbitos foram associados a falência renal. Entretanto, a presença de lesão renal prévia à infecção não esteve associada ao aumento de formas graves ou de óbito, ao contrário de doenças respiratórias e cardíacas subjacentes, hipertensão, uso de AINES, abuso de álcool e idade > 85 anos (ECONOMOPOULOU et al., 2009). Da mesma forma, Crosby et al. (2016) e Bonifay et al. (2018) não encontraram DRC prévia como fator de risco para desenvolvimento de formas graves da doença, incluindo manifestações neurológicas como encefalite, isquemia cerebral, Guillain-Barré e sepse grave ou choque séptico (BONIFAY ID et al., 2018; CROSBY et al., 2016).

Por outro lado, alguns estudos evidenciaram que a DRC pré-existente pode ser fator de risco para pior desfecho em pacientes com CHIK. Em Porto Rico e nos Estados Unidos, dentre os fatores de risco avaliados em 148 pacientes com CHIK, DRC pré-existente aumentou o risco de hospitalização em 1,5 vezes (PERTI et al., 2016). Outros dois estudos também encontraram DRC prévia como fator de risco independente para aumento da chance de internamento hospitalar (OR 5,60; 95%CI 4,16 – 7,54 e OR 4,56, 95%CI 3,36 - 6,17) (DA SILVA JUNIOR et al., 2018; PINTO et al., 2019).

Além da chance de hospitalização, a probabilidade de óbito entre pacientes com DRC acometidos por CHIK também pode ser maior. No nordeste do Brasil, dentre 182.731 casos notificados, a frequência de DRC pré-existente foi maior entre os 383 pacientes não sobreviventes (5% x 0,4%; $p < 0,0001$), estando relacionada ao aumento do risco de óbito em 3,14 vezes (95%CI 1,82 - 5,42) nessa população (SILVA JUNIOR et al., 2019). Ao comparar a evolução da CHIK entre pacientes com e sem DRC, observou-se mortalidade 15 vezes maior entre aqueles com DRC (3% x 0,2%; $p < 0,0001$) (DA SILVA JUNIOR et al., 2018). Simião et al. (2019), encontraram também uma prevalência significativamente maior de morte entre pacientes com DRC comparados àqueles sem DRC (PR 13,9; 95%CI 7,86 - 24,76; $p < 0,001$), entre 245 pacientes falecidos (SIMIÃO et al., 2019).

Tabela 4 - Impacto da doença renal crônica na evolução da Febre Chikungunya

AUTOR, ANO, LOCAL	PACIENTES	ACHADOS	DEFINIÇÕES
Bonifay et al., 2018, Guiana Francesa, França	96 pacientes hospitalizados	8 (12%) pacientes com DRC Comorbidades prévias não foram fatores de risco para desenvolvimento de formas atípicas e/ou severas	DRC: sem definição
Crosby et al., 2016, Ilhas Martinique e Guadalupe, França	65 pacientes em terapia intensiva	18 pacientes com manifestações graves de CHIK comparados a 47 pacientes sem manifestações graves: prevalência de DRC prévia semelhante (11% x 23%, respectivamente; $p = 0,45$)	DRC: sem definição
Da Silva Jr et al., 2018, Ceará, Brasil	177.240 sem DRC 691 com DRC	Maior mortalidade entre pacientes com DRC x sem DRC (3% x 0,2%; $p < 0,0001$). DRC: fator de risco independente para hospitalização (OR 5,60; 95%CI 4,16 – 7,54; $p < 0,0001$) Pacientes com DRC tinham significativamente mais diabetes, doenças hematológicas, hepáticas, hipertensão e doença ulcerosa péptica	DRC: KDIGO 2013
Da Silva Jr et al., 2019, Ceará, Brasil	182.731 casos	Prevalência de DRC prévia maior entre não sobreviventes comparados aos sobreviventes [19/383 (5%) x 609/182.348 (0,4%); $p < 0,0001$] DRC: fator de risco para óbito (OR 3,14, 95%CI 1,82 – 5,42; $p < 0,0001$)	DRC: KDIGO 2013
Economopoulou et al., 2009, Ilhas Reunião, França	610 casos atípicos	DRC prévia: 76 (12%) pacientes 120 pacientes com lesão renal, sendo 41 (34%) exacerbação de DRC LRA e DRC não se relacionaram à severidade de doença ou óbito	DRC: sem definição
Perti et al., 2016, Porto Rico e Estados Unidos	180 pacientes	28/180 (15,6%) pacientes com DRC de base DRC: fator de risco para hospitalização após ajuste para a idade (RR 1,52, 95%CI 1,19 – 1,94)	DRC: sem definição
Pinto et al., 2019, Fortaleza, Brasil	Base de dados: 94.666 notificações	Prevalência de DRC prévia maior entre hospitalizados comparados aos não hospitalizados [67/3.080 (2,2%) x 364/91.586 (0,4%); $p < 0,0001$] DRC: fator de risco independente para hospitalização (OR: 4,56, 95%CI: 3,36 – 6,17, $p < 0,0001$)	DRC: KDIGO 2013
Simião et al., 2019, Ceará, Brasil	245 óbitos analisados	DRC: maior prevalência de morte, comparada aos casos (PR 13,9; 95%CI, 7,86 – 24,76; $p < 0,001$)	DRC: sem definição

CHIK: febre chikungunya; DRC: doença renal crônica; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; LRA: lesão renal aguda

Transplante renal e CHIK

Os efeitos do CHIKV em pacientes transplantados renais também são pouco relatados na literatura. Em análise retrospectiva de 32 pacientes transplantados renais do nordeste do Brasil, cerca de 22% deles apresentaram LRA durante a fase aguda da infecção por CHIK, sendo 42,9% KDIGO estágio 1, 42,9% KDIGO estágio 2 e 14,2% KDIGO estágio 3. O uso de prednisona, artralgia crônica, sexo masculino, DRC e idade acima de 60 anos não foram fatores de risco para LRA nesses casos. Hospitalização foi maior na presença de LRA, possivelmente relacionada a diarreia e desidratação. A creatinina aumentou de forma não sustentada de 1,15 mg/dl para 1,35mg/dl ($p < 0,05$) durante a fase aguda da CHIK, reduzindo para 1,2 mg/dl após três meses (TAVARES et al., 2019). Assim, apesar de alguns pacientes apresentarem piora transitória de função renal, de forma geral o curso da CHIK não parece ser diferente nos pacientes transplantados renais.

DISCUSSÃO

Nosso estudo teve como objetivo descrever os dados vigentes a respeito das relações entre infecção pelo CHIKV e doenças renais agudas e crônicas. De forma geral, verifica-se que a incidência da lesão renal não parece estar relacionada apenas à viremia, mas sim ao desenvolvimento de manifestações atípicas da doença e, principalmente, manifestações graves e choque séptico. As manifestações renais, entretanto, ainda não são amplamente caracterizadas. Poucos estudos descrevem as alterações histopatológicas renais, não havendo um padrão de acometimento renal específico. A presença de DRC previamente à infecção pode estar relacionada a maior chance de hospitalização e de óbito entre os pacientes acometidos. Entretanto, entre pacientes transplantados renais, as manifestações parecem ser limitadas a alterações transitórias da função renal.

Estudos preliminares levantaram a hipótese de que o CHIKV pudesse apresentar tropismo pelo tecido renal, a partir da detecção da expressão de proteínas virais e da capacidade de replicação do vírus neste tecido de modelos animais (CAPSTICK et al., 1962; DAVIS; HODGE; CAMPBELL JR, 1971; IGARASHI, 1970; LAD et al., 1993). Posteriormente, essa hipótese se fortaleceu com estudos realizados também em células humanas, demonstrando-se que o CHIKV possui capacidade de ligação, infectividade,

replicação e indução de apoptose em células renais (SOURISSEAU et al., 2007; WIKAN et al., 2012).

Em humanos, o primeiro caso de acometimento renal relacionado a CHIK tratou de um garoto com síndrome nefrítica e sem sintomas articulares, com PCR positiva para CHIKV, sugerindo que, em locais com alta circulação, este deva ser investigado em pacientes com glomerulopatias sem causas definidas (SOLANKI; ARYA; MAHESHWARI, 2007). Apenas após cerca de 10 anos foi realizada a primeira análise histopatológica renal em paciente com CHIK. Betancur et al. (2016) detectaram necrose tubular aguda em uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípideo catastrófica desencadeada pelo CHIKV (BETANCUR et al., 2016). Até o momento, poucos estudos com biópsias renais foram realizados, a maioria com tecido analisado *postmortem*. Os achados histopatológicos renais mais frequentes na fase aguda da CHIK foram a nefrite intersticial aguda com infiltrado mononuclear, congestão glomerular e nefroesclerose (AURORE et al., 2021; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020). Apesar da identificação do RNA viral em tecido renal, não foi demonstrado efeito citopático evidente (AURORE et al., 2021; SHARP et al., 2020). Outras formas de acometimento renal também foram descritas, incluindo aquelas relacionadas a toxicidade por drogas, lesão muscular, rabdomiólise e pré-renal (CHUNG; CHLEBICKI, 2013; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; HAMID et al., 2018; MAHENDRADAS et al., 2008; NKOGHE et al., 2012; SAM et al., 2010).

A análise de LRA na fase aguda da CHIK é de difícil avaliação pois a maioria dos estudos não descrevem os critérios utilizados para diagnóstico e estadiamento da LRA (KDIGO, 2012). Apenas três estudos incluídos nesta revisão utilizaram as definições do KDIGO, identificando uma prevalência de LRA em pacientes hospitalizados entre 21% e 45% (BONIFAY et al., 2018; MESQUITA et al., 2021; PERTI et al., 2016). Já entre pacientes admitidos em UTI, 31% a 47% apresentaram falência renal com a necessidade de TRS (CROSBY et al., 2016; KOELTZ; LASTERE; JEAN-BAPTISTE, 2014).

Nesta revisão, observa-se que a LRA parece impactar na morbimortalidade causada pela CHIK. Houve maior necessidade de hospitalização naqueles pacientes com LRA na apresentação ou na evolução da doença e foi identificada associação entre falência renal e quadros graves de CHIK, sepse grave e choque séptico (PERTI et al., 2016; ROLLÉ et al., 2016). Já a relação entre LRA e mortalidade na CHIK apresenta dados conflitantes, com alguns estudos apontando para uma maior mortalidade em pacientes com falência renal (GODAERT et al., 2018; GUPTA et al., 2018; MESQUITA

et al., 2021) e outros não (ECONOMOPOULOU et al., 2009; FREITAS; DONALISIO; ALARCÓN-ELBAL, 2018; FRUTUOSO et al., 2020).

Quanto ao curso da infecção na vigência de doença renal pré-existente ainda não há estudos conclusivos. A presença da DRC previamente à infecção parece estar relacionada a aumento de chance de hospitalização (DA SILVA JUNIOR et al., 2018; PERTI et al., 2016; PINTO et al., 2019) e óbito (DA SILVA JUNIOR et al., 2018; SIMIÃO et al., 2019) nos pacientes acometidos. Entretanto, esses achados não são uniformes, havendo estudos que não encontraram associação entre DRC pré-existente e risco para desenvolvimento de formas graves da doença ou óbito (BONIFAY et al., 2018; CROSBY et al., 2016; ECONOMOPOULOU et al., 2009). Assim, ainda não comprovação definitiva se os fatores associados a desfechos graves na CHIK decorrem de eventos que precedem o óbito ou da exacerbação de condições mórbidas prévias (CERBINO-NETO et al., 2020).

Até o momento, todos os estudos que avaliaram a associação entre doenças renais e CHIK foram realizados em fase aguda da infecção. Entretanto, sabe-se que, após a fase aguda da doença, durante a qual há ampla disseminação viral no organismo, há evidências de que o CHIKV possa persistir em tecidos sinoviais, articulações, músculos e tecidos linfóides, considerados reservatórios virais a longo prazo (HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; POO et al., 2014). Diante deste conhecimento, houve crescente preocupação com o impacto desta infecção no transplante de órgãos sólidos, especialmente após a demonstração de persistência de CHIKV em córneas, esclera, íris, corpos ciliares e músculos óculo motores de quatro de 12 doadores (COUDERC et al., 2012). A Sociedade Americana de Transplante passou a preconizar que indivíduos com teste positivo para o RNA de CHIKV devam ser excluídos da doação de órgãos (GROSSI; FISHMAN, 2009). Por outro lado, em doadores com infecção recente nos quais tenha ocorrido resolução dos sintomas e negatificação das sorologias, o transplante parece ser seguro para o receptor (MOURA-NETO et al., 2017).

Já os efeitos do CHIKV em pacientes transplantados renais foram avaliados em estudo retrospectivo que demonstrou piora transitória da função renal em 22% dos pacientes em fase aguda da infecção (TAVARES et al., 2019). A longo prazo, entretanto, a infecção pelo CHIKV não parece estar relacionada a pior desfecho renal ou maior prevalência de manifestações crônicas associadas à infecção. Especula-se que o uso da imunossupressão nesses casos possa influenciar o curso da infecção favorecendo uma

evolução mais benigna, sendo inclusive a prednisona oral um dos pilares do manejo da dor articular persistente pós CHIK (BRITO et al., 2016; MARQUES et al., 2017).

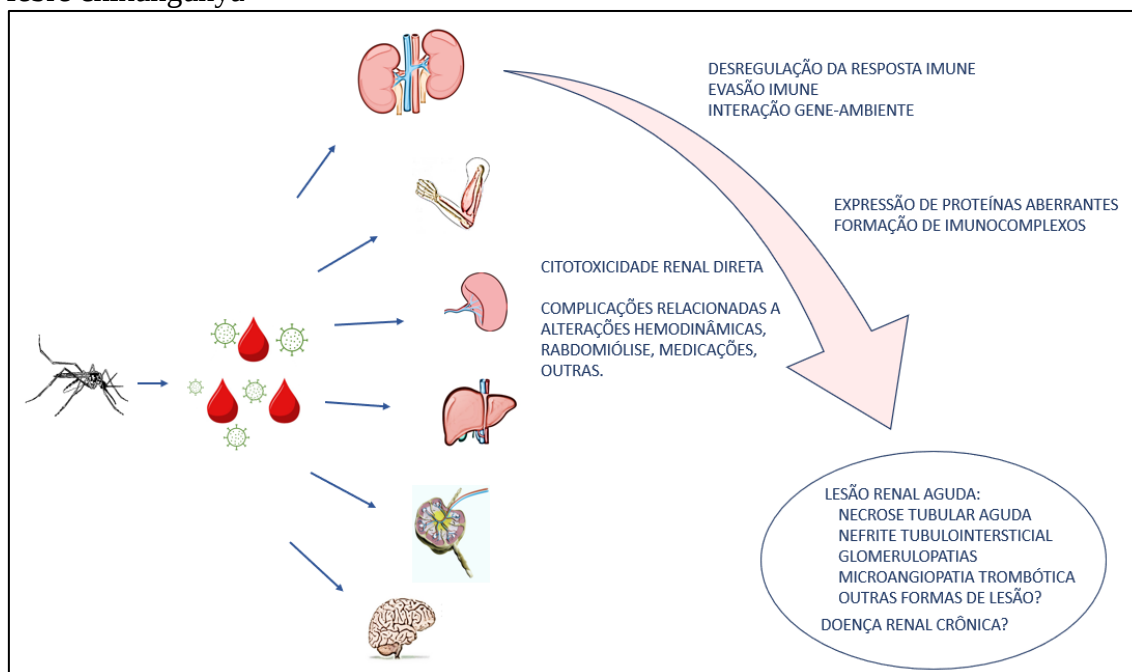
A resposta imune ao CHIKV foi parcialmente elucidada, mas ainda há muito a ser esclarecido. Apesar de não se saber exatamente o que determina a ocorrência das manifestações atípicas, essas parecem ser mais comuns em indivíduos com pouca atuação dos fatores reguladores de interferon, substâncias que ajudam a bloquear a formação de proteínas produzidas pelo CHIKV, como neonatos, idosos e pacientes com comorbidades (GANESAN; DUAN; REID, 2017). De forma geral, a patogênese do CHIKV parece estar intimamente associada ao desbalanço de mediadores imunes necessários para a defesa viral e aos mecanismos de resposta imune, que variam em cada indivíduo (BURT et al., 2017).

Já os mecanismos específicos responsáveis pela injúria renal decorrente da CHIK não são esclarecidos, porém algumas hipóteses são propostas (Figura 1). De forma geral, sabe-se que infecções virais podem levar à ativação tanto da resposta imune inata como adaptativa, a partir da exposição a padrões moleculares associados a patógenos ou padrões moleculares associados a danos (COUSER; JOHNSON, 2014). A resposta pode depender da interação gene-ambiente, ou seja, da susceptibilidade genética do hospedeiro à infecção e/ou ao desenvolvimento de respostas aberrantes dela decorrentes, que determinarão a resposta individual à infecção viral (BRUGGEMAN, 2019; COUSER; JOHNSON, 2014; HUNTER, 2005). A desregulação da resposta imune inclui mecanismos como a evasão imune, que envolvem o mimetismo celular (com produção de proteínas virais que mimetizam as do hospedeiro) e *hijacking* (causando desregulação da homeostase celular), espalhamento ou alteração de conformação de epítomos e efeitos adjuvantes como ativação generalizada de células T e B autorreativas (BEACHBOARD; HORNER, 2016; BRUGGEMAN, 2019; COUSER; JOHNSON, 2014).

Esses mecanismos podem ocasionar dano tecidual renal devido à formação de imunocomplexos ou à ativação do sistema complemento, com consequente liberação de citocinas e outras substâncias inflamatórias, além da possibilidade de haver lesão citopática viral direta (COUSER; JOHNSON, 2014). Assim, a lesão renal associada às infecções virais pode resultar de condições subjacentes desencadeadas por infecções virais, como glomerulopatias e SHUa) bem como de complicações decorrentes da infecção ou de seu tratamento, alterações hemodinâmicas e rabdomiólise (BRUGGEMAN, 2019; CHUNG; CHLEBICKI, 2013; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; ESTOFOLETE et al., 2019; HAMID et al., 2018; LAI; LAI, 2006;

MAHENDRADAS et al., 2008; SAM et al., 2010). O CHIKV, assim como outros vírus, apesar de não ter um mecanismo definido de lesão renal, também parece associado a essa complicação

Figura 2 - Mecanismos propostos para a fisiopatologia da lesão renal relacionada a febre chikungunya



Além da LRA, algumas infecções virais também podem ocasionar DRC. Um importante mecanismo de lesão renal nestes casos é o estímulo antigênico contínuo, levando à formação sistêmica de imunocomplexos que se ligam a estruturas renais (GUPTA; QUIGG, 2015). Especula-se que as manifestações crônicas da CHIK também tenham mecanismos semelhantes: a persistência do CHIKV ou de debris antigênicos em diversos órgãos e tecidos considerados reservatórios virais servindo como gatilho para a autoimunidade (BURT et al., 2017; COUSER; JOHNSON, 2014; HAESE et al., 2018; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; TANAY, 2017). Entretanto, não há estudos que avaliem marcadores de lesão renal em pacientes com CHIK em fase crônica.

Os resultados dessa revisão devem ser compreendidos no contexto de certas limitações. Em primeiro lugar, os resultados relatados se referem a estudos realizados na língua inglesa e publicados sob a forma de artigo científico, não sendo aplicáveis a estudos publicados em outros idiomas ou formatos diversos aos descritos. Além disso, reduzimos a possibilidade de perda de artigos relevantes a partir da busca por palavras-chave, a partir do uso de vários termos relevantes e amplos em conjunto. Em segundo,

muitos estudos incluídos nesta revisão descrevem manifestações renais sem uma definição clara e utilizam definições não uniformes de falência e injúria renal, o que dificulta a comparação deles.

CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão de escopo identificou estudos disponíveis na literatura a respeito da relação entre CHIK e rim, trazendo importantes informações publicadas sobre esse assunto ainda pouco caracterizado. Os resultados dessa pesquisa podem ser usados para reduzir o lapso do conhecimento a respeito do assunto, a partir da revisão de aspectos como os impactos que a CHIK pode ocasionar nos rins, bem como o curso da infecção em pacientes com DRC prévia.

REFERÊNCIAS

ALCENDOR, D. J. Zika virus infection of the human glomerular cells: Implications for viral reservoirs and renal pathogenesis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 2, p. 162–171, 2017.

ARAÚJO, S. D. A. et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: Dengue and Zika virus infection. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 3, p. 355–361, 2019.

ARPINO, C.; CURATOLO, P.; REZZA, G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. **Reviews in Medical Virology**, v. 19, n. 3, p. 121–129, maio 2009.

AUORE, A.-C. et al. The Clinicopathological Spectrum of Kidney Lesions in Chikungunya Fever: A Report of 5 Cases With Kidney Biopsy. **American Journal of Kidney Diseases**, 2021.

BEACHBOARD, D. C.; HORNER, S. M. Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. **Current Opinion in Microbiology**, v. 32, p. 113–119, 2016.

BETANCUR, J.-F. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 4, p. 1044–1044, 2016.

BONIFAY, T. et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. **PLOS One**, v. 13, n. 12, 2018.

BORGHERINI, G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 11, p. 1401-07, 2007.

BORGHERINI, G. et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical infectious diseases**, v. 47, n. 4, p. 469–75, 15 ago. 2008.

BOWER, H. I. et al. “Kankasha” in Kassala: A prospective observational cohort study of the clinical characteristics, epidemiology, genetic origin, and chronic impact of the 2018 epidemic of Chikungunya virus infection in Kassala, Sudan. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 4, p. e0009387, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Febre de chikungunya: manejo clínico. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, n. 3, p. 1–10, 2016.

BRITO, C. A. A. DE et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 668–679, 2016.

BRUGGEMAN, L. A. Common mechanisms of viral injury to the kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 3, p. 164–170, 2019.

BURDMANN, E. A. Flaviviruses and Kidney Diseases. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 3, p. 198–206, 2019.

BURT, F. J. et al. Chikungunya: a re-emerging virus. **The Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662–671, 2012.

BURT, F. J. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. e107–e117, 2017.

CAPSTICK, P. B. et al. Growth of a cloned strain of hamster kidney cells in suspended cultures and their susceptibility to the virus of foot-and-mouth disease. **Nature**, v. 195, n. 4847, p. 1163–1164, 1962.

CERBINO-NETO, J. et al. Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 53, 2020.

CERNY, T. et al. The Range of Neurological Complications in Chikungunya Fever. **Neurocritical Care**, v. 27, n. 3, p. 447–457, 2017.

CHELLUBOINA, S. et al. Persistence of antibody response in chikungunya. **Virus Disease**, v. 30, n. 3, p. 469–473, 2019.

CHOPRA, A. et al. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 9, p. 2921–2922, 2008.

CHOW, A. et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 2, p. 149–157, 2011.

CHUNG, S. J.; CHLEBICKI, M. P. A case of Addisonian crisis, acute renal failure, vesiculobullous rash, rhabdomyolysis, neurological disturbances and prolonged viraemia in a patient on long term steroids. **Journal of Clinical Virology**, v. 57, n. 3, p. 187–190, 2013.

COELHO, A. et al. A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 1, p. 2876–2884, 2015.

COELHO JÚNIOR, J. L. et al. Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 10, p. e0009790, 2021.

COSTA, D. M. DO N. et al. Long-term persistence of serum-specific anti-chikungunya IgM antibody - a case series of brazilian patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e0855, 2021.

COUDERC, T. et al. Chikungunya Virus Infection of Corneal Grafts. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 6, p. 851–859, 15 set. 2012.

COUSER, W. G.; JOHNSON, R. J. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. **Kidney International**, v. 86, n. 5, p. 905-14, 2014.

CROSBY, L. et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 48, p. 78–80, 2016.

DA SILVA, G. B. et al. Impact of chronic kidney disease on Chikungunya virus infection clinical manifestations and outcome: Highlights during an outbreak in Northeastern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 5, p. 1327–1330, 2018.

DANIS-LOZANO, R. et al. Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S. Mexico: A cross sectional study. **PLOS One**, v. 12, n. 10, p. e0186923, 2017.

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

DAVIS, J. L.; HODGE, H. M.; CAMPBELL JR, W. E. Growth of Chikungunya Virus in Baby Hamster Kidney Cell (BHK-21-Clone 13) Suspension Cultures. **Applied Microbiology**, v. 21, n. 2, p. 338–41, 1971.

DEMANOU, M. et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. **BMC Research Notes**, v. 3, p. 128, 2010.

DORLÉANS, F. et al. Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: Findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). **American Journal of Tropical Medicine**, v. 98, n. 6, p. 1819–25, 2018.

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

ELFERT, K. A.; ABDELWAHED, M.; CHI, G. Chikungunya Virus Infection-related Rhabdomyolysis: A Case Report. **Cureus**, v. 11, n. 2, 2019.

ESTOFOLETE, C. F. et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? **Acta Tropica**, v. 199, p. 105134, 2019.

FREITAS, A. R. R.; DONALISIO, M. R.; ALARCÓN-ELBAL, P. M. Excess mortality and causes associated with Chikungunya, Puerto Rico, 2014–2015. **Emerging Infectious**

Diseases, v. 24, n. 12, p. 2352–55, 2018.

FRUTUOSO, L. C. V. et al. Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–9, 2020.

GANESAN, V.; DUAN, B.; REID, S. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. **Viruses**, v. 9, n. 12, p. 368, 1 dez. 2017.

GÉRARDIN, P. et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. R9, 2013.

GIBNEY, K. B. et al. Chikungunya Fever in the United States: A Fifteen Year Review of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. e121–e126, 2011.

GODAERT, L. et al. Atypical Clinical Presentations of Acute Phase Chikungunya Virus Infection in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, p. 2510–15, 2017.

GODAERT, L. et al. Prognostic factors of in-hospital death in elderly patients: A time-to-event analysis of a cohort study in Martinique (French West Indies). **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2018.

GRIVARD, P. et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. **Pathologie Biologie**, v. 55, n. 10, p. 490–494, 2007.

GROSSI, P. A.; FISHMAN, J. A. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 9, p. S19–S26, 2009.

GUPTA, A. et al. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with chikungunya. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 22, n. 1, p. 5–9, 2018.

GUPTA, A.; QUIGG, R. J. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 5, p. 343–351, 2015.

HAESE, N. N. et al. Animal Models of Chikungunya Virus Infection and Disease. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. Suppl 5, p. S482–S487, 2016.

HAMID, A. et al. Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis: A Rare Presentation of Chikungunya Fever. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 28, n. 6, p. S94–S96, 2018.

HER, Z. et al. Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 184, n. 10, p. 5903–13, 2010.

HOARAU, J.-J. et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. **The Journal of**

Immunology, v. 184, n. 10, p. 5914–5927, 2010.

HUNTER, D. J. Gene-environment interactions in human diseases. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 4, p. 287–98, 2005.

IGARASHI, A. Protein synthesis and formation of Chikungunya virus in infected BHK21 cells. **Biken Journal: Journal of the Research Institute for Microbial Diseases**, v. 13, n. 4, p. 289–302, 1970.

INAMADAR, A. C. et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. **International journal of dermatology**, v. 47, n. 2, p. 154–9, 2008.

JAVELLE, E. et al. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLOS neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.

JOSE, J.; SNYDER, J. E.; KUHN, R. J. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. **Future microbiology**, v. 4, n. 7, p. 837–56, 2009.

JOUBERT, P.-E. et al. Chikungunya virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death. **The Journal of experimental medicine**, v. 209, n. 5, p. 1029–47, 2012.

KAMAL, M. et al. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. **PLOS One**, v. 13, n. 12, p. e0210122, 2018.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. **Kidney International Supplements**, v. 2, p. 1–138, 2012.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, p. 1–150, 2013.

KOELTZ, A.; LASTERE, S.; JEAN-BAPTISTE, S. Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 794–796, 2014.

KRAEMER, M. U. et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **ELife**, v. 4, p. e08347, 2015.

KREJBICH-TROTOT, P. et al. Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication. **Virology journal**, v. 8, n. 1, p. 432, 2011.

KUCHARZ, E. J.; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **European journal of internal medicine**, v. 23, n. 4, p. 325–9, 2012.

LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894–906, 2010.

- LAD, V. J. et al. Immunofluorescence studies on the replication of some arboviruses in nucleated and enucleated cells. **Acta virologica**, v. 37, n. 1, p. 79–83, 1993.
- LAI, A. S. H.; LAI, K. N. Viral nephropathy. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v. 2, n. 5, p. 254–262, 2006.
- LEE, M. et al. Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Enteroviral Infection. **Pediatrics and Neonatology**, v. 54, n. 3, p. 207–210, 2013.
- LEMANT, J. et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the reunion island outbreak in 2005-2006. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 9, p. 2536–2541, 2008.
- LEPARC-GOFFART, I. et al. Chikungunya in the Americas. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 514, 2014.
- LONG, K. M.; HEISE, M. T. Protective and Pathogenic Responses to Chikungunya Virus Infection. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 2, n. 1, p. 13–21, 2015.
- LUMSDEN, W. H. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 33–57, 1955.
- MAHENDRADAS, P. et al. Ocular Manifestations Associated with Chikungunya. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 287–291, 2008.
- MALVY, D. et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, p. 200, 2009.
- MANZOOR, K. N. et al. The global emergence of Chikungunya infection: An integrated view. **Reviews in Medical Virology**, v. e2287, p. 1–13, 2021.
- MARQUES, C. D. L. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 57 Suppl 2, p. 421–437, 2017.
- MATSUMOTO, T. et al. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation. **International Journal of Hematology**, v. 100, n. 5, p. 437–442, 2014.
- MERCADO, M. et al. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 103, p. 16–18, 2018.
- MESQUITA, L. et al. Clinical outcomes of hospitalized patients with chikungunya fever: A retrospective analysis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 4, p. 183, 2021.
- MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 165–72,

2012.

MOURA-NETO, J. A. et al. Successful Live Kidney Transplantation After Chikungunya Disease in the Donor. **Kidney international reports**, v. 2, n. 6, p. 1250–53, 2017.

NELSON, P. et al. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 596–605, 2014.

NG, L. F. P. et al. IL-1 β , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. **PLOS One**, v. 4, n. 1, p. e4261, 2009.

NICHOLS, B. et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. **Kidney International**, v. 87, n. 2, p. 332–42, 2015.

NKOGHE, D. et al. Clinical forms of Chikungunya in Gabon, 2010. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, 2012.

NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, p. 102, 2015.

OLIVER, M. et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. 1–10, 2009.

PERTI, T. et al. Chikungunya Fever Cases Identified in the Veterans Health Administration System, 2014. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004630, 2016.

PETITDEMANGE, C.; WAUQUIER, N.; VIEILLARD, V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 4, p. 846–55, 2015.

PIERRO, A. et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. **New microbes and new infections**, v. 7, p. 23–5, 2015.

PINEDA, C. et al. Chikungunya in the region of the Americas. A challenge for rheumatologists and health care systems. **Clinical Rheumatology**, v. 35, n. 10, p. 2381–85, 2016.

PINTO, J. R. et al. Clinical profile and factors associated with hospitalization during a Chikungunya epidemic in Ceará, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190167, 2019.

POO, Y. S. et al. Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. **PLOS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 12, p. e3354, 2014.

QUEYRIAUX, B. et al. Clinical burden of chikungunya virus infection. **The Lancet infectious diseases**, v.8, n. 1, p. 2-3, 2008.

RAMOS-CASALS, M. et al. The cryoglobulinaemias. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 348–60, 2012.

RENAULT, P. et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island.

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 77, n. 4, p. 727–31, 2005.

REZZA, G. et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. **Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1840–46, 2007.

RICHI, A. P. et al. Imported chikungunya fever in Madrid. **Reumatologia clinica**, v. 12, n. 4, p. 226–7, jul. 2016.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 1955.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? **Rheumatology International**, v. 35, n. 12, p. 2091–2094, 2015.

ROLLÉ, A. et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 891–4, 2016.

ROUGERON, V. et al. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 144–152, 2015.

RUST, R. S. Human Arboviral Encephalitis. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 19, n. 3, p. 130–151, 2012.

SAM, I.-C. et al. Chikungunya virus-associated death in Malaysia. **Tropical Biomedicine**, v. 27, n. 2, p. 343–7, 2010.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 2013.

SHARP, T. M. et al. Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. e345–e354, 2020.

SILVA JUNIOR, G. B. DA et al. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016–2017. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 113, n. 4, p. 221–226, 2019.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: Epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 3, p. 737–749, 2017.

SIMIÃO, A. R. et al. A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 52, p. e20190266, 2019.

SISSOKO, D. et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 8, p. 780–6, 2008.

SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLOS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 2009.

SOLANKI, B. S.; ARYA, S. C.; MAHESHWARI, P. Chikungunya disease with nephritic presentation. **International journal of clinical practice**, v. 61, n. 11, p. 1941, 2007.

SOURISSEAU, M. et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. **PLOS Pathogens**, v. 3, n. 6, p. e89, 2007.

SRIVASTAVA, P. et al. Disease Resolution in Chikungunya—What Decides the Outcome? **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 695, 2020.

STAIKOWSKY, F. et al. Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Réunion during the 2005–2006 Outbreak. **PLOS One**, v. 4, n. 10, p. e7603, 2009.

SUHRBIER, A.; JAFFAR-BANDJEE, M.-C.; GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. **Nature reviews rheumatology**, v. 8, n. 7, p. 420-9, 2012.

TANAY, A. Chikungunya virus and autoimmunity. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 29, n. 4, p. 389–393, 2017.

TANDALE, B. V et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. **Journal of clinical virology**, v. 46, n. 2, p. 145–9, out. 2009.

TAVARES, B. M. et al. Chikungunya on Kidney Transplant Recipients: Is It the Same? **Transplantation**, v. 103, n. 2, p. 441–445, 2019.

THON-HON, V. G. et al. Deciphering the differential response of two human fibroblast cell lines following Chikungunya virus infection. **Virology journal**, v. 9, n. 1, p. 213, 2012.

TORRES, J. R. et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. **IDCases**, v. 2, n. 1, p. 6–10, 2015.

TSETSARKIN, K. A. et al. Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. **Nature communications**, v. 5, p. 4084, 2014.

VIJAYAN, V.; SUKUMARAN, S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on**

rheumatic & musculoskeletal diseases, v. 22, n. 4, p. 203–11, 2016.

VOLK, S. M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **Journal of virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–504, 2010.

VOSS, J. E. et al. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. **Nature**, v. 468, n. 7324, p. 709–12, 2010.

WAUQUIER, N. et al. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. **The Journal of infectious diseases**, v. 204, n. 1, p. 115–23, 2011.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231–39, 2015.

WENDERFER, S. E. Viral-associated glomerulopathies in children. **Pediatric Nephrology**, v. 30, n. 11, p. 1929–38, 2015.

WIKAN, N. et al. Chikungunya Virus Infection of Cell Lines: Analysis of the East, Central and South African Lineage. **PLOS One**, v. 7, n. 1, p. e31102, 2012.

ZAID, A. et al. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. **Arthritis and Rheumatology**, v. 70, n. 4, p. 484–95, 2018.

ZIPFEL, P. F. et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. **PLOS Genetics**, v. 3, n. 3, p. 387–92, 2007.

7 CONCLUSÕES

- a) Os pacientes com lesão renal após CHIK, apresentaram creatinina mediana de 1,2 mg/dl (IQR 1,0 – 5,6) à admissão, com proteinúria e hematúria em 100% e 80% dos casos, respectivamente.
- b) Os pacientes que apresentaram lesão renal desenvolveram esta complicação entre 15 dias e 24 meses após a infecção.
- c) Dentre os pacientes com manifestações articulares crônicas pós-CHIK, apenas um apresentou hematúria não glomerular, e um outro paciente apresentou proteinúria moderadamente aumentada, não justificando a realização de biópsia renal nesses casos.
- d) Na fase crônica da CHIK, a ausência de marcadores de lesão renal na maioria dos pacientes torna improvável a hipótese de que o vírus permanece capaz de se replicar em tecido renal a longo prazo.
- e) Nos casos que apresentaram lesão renal, houve predomínio de lesões glomerulares, sendo detectadas podocitopatias, nefrite lúpica, glomerulonefrite crescêntica, glomerulopatia membranosa, além de microangiopatia trombótica, com diferentes graus de severidade.
- f) Não houve detecção de material viral nas biópsias analisadas, através de imunohistoquímica e microscopia eletrônica.
- g) Genes de risco detectados em pacientes com glomeruloesclerose colapsante, GESF e SHUa, reforçam a hipótese de que o CHIKV atue como gatilho para desenvolvimento de lesões renais em indivíduos geneticamente susceptíveis.
- h) Esses resultados podem destacar a importância da realização de testes simples e baratos na triagem da lesão renal relacionada ao CHIKV, permitindo acompanhamento nefrológico precoce desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALCENDOR, D. J. Zika virus infection of the human glomerular cells: Implications for viral reservoirs and renal pathogenesis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 2, p. 162–71, 2017.
- ARAÚJO, S. D. A. et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: Dengue and Zika virus infection. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 3, p. 355–61, 2019.
- ARPINO, C.; CURATOLO, P.; REZZA, G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. **Reviews in Medical Virology**, v. 19, n. 3, p. 121–29, 2009.
- AURORE, A.-C. et al. The Clinicopathological Spectrum of Kidney Lesions in Chikungunya Fever: A Report of 5 Cases With Kidney Biopsy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 78, n. 6, p. 902-6, 2021.
- BEACHBOARD, D. C.; HORNER, S. M. Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. **Current Opinion in Microbiology**, v. 32, p. 113–9, 2016.
- BETANCUR, J. F. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 4, p. 1044, 2016.
- BONIFAY, T. et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. v. 13, n. 12, 2018.
- BORGHERINI, G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Chikungunya Outbreak on Reunion Island • CID**, n. 1, p. 1401, 2007.
- BORGHERINI, G. et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 469–75, 2008.
- BOWER, H. I. et al. “Kankasha” in Kassala: A prospective observational cohort study of the clinical characteristics, epidemiology, genetic origin, and chronic impact of the 2018 epidemic of Chikungunya virus infection in Kassala, Sudan. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 4, p. e0009387, 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Febre de chikungunya: manejo clínico. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, n. 3, p. 1–10, 2016.
- BRITO, C. A. A. DE et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 668–79, 2016.

BRUGGEMAN, L. A. Common mechanisms of viral injury to the kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 3, p. 164–170, 2019.

BURDMANN, E. A. Flaviviruses and Kidney Diseases. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 3, p. 198–206, 2019.

BURT, F. J. et al. Chikungunya: a re-emerging virus. **The Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662–71, 2012.

BURT, F. J. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. e107–17, 2017.

CAPSTICK, P. B. et al. Growth of a cloned strain of hamster kidney cells in suspended cultures and their susceptibility to the virus of foot-and-mouth disease. **Nature**, v. 195, n. 4847, p. 1163–4, 1962.

CERBINO-NETO, J. et al. Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 53, p. e04312019, 2020.

CERNY, T. et al. The Range of Neurological Complications in Chikungunya Fever. **Neurocritical Care**, v. 27, n. 3, p. 447–457, 2017.

CHELLUBOINA, S. et al. Persistence of antibody response in chikungunya. **Virus Disease**, v. 30, n. 3, p. 469–73, 2019.

CHOPRA, A. et al. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 9, p. 2921–22, 2008.

CHOW, A. et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 2, p. 149–57, 2011.

CHUNG, S. J.; CHLEBICKI, M. P. A case of Addisonian crisis, acute renal failure, vesiculobullous rash, rhabdomyolysis, neurological disturbances and prolonged viraemia in a patient on long term steroids. **Journal of Clinical Virology**, v. 57, n. 3, p. 187–90, 2013.

COELHO, A. et al. A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 1, p. 2876–84, 2015.

COELHO JÚNIOR, J. L. et al. Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 10, p. e0009790, 2021.

COSTA, D. M. DO N. et al. Long-term persistence of serum-specific anti-chikungunya IgM antibody - a case series of brazilian patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e0855, 2021.

COUDERC, T. et al. Chikungunya Virus Infection of Corneal Grafts. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 6, p. 851–859, 2012.

COUSER, W. G.; JOHNSON, R. J. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. **Kidney International**, v. 86, n. 5, p. 905-14, 2014.

CROSBY, L. et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 48, p. 78–80, 2016.

DA SILVA, G. B. et al. Impact of chronic kidney disease on Chikungunya virus infection clinical manifestations and outcome: Highlights during an outbreak in Northeastern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 5, p. 1327–1330, 2018.

DANIS-LOZANO, R. et al. Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S. Mexico: A cross sectional study. **PLOS One**, v. 12, n. 10, p. e0186923, 2017.

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

DAVIS, J. L.; HODGE, H. M.; CAMPBELL JR, W. E. Growth of Chikungunya Virus in Baby Hamster Kidney Cell (BHK-21-Clone 13) Suspension Cultures. **Applied Microbiology**, v. 21, n. 2, p. 338–41, 1971.

DEMANOU, M. et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. **BMC Research Notes**, v. 3, p. 128, 2010.

DORLÉANS, F. et al. Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: Findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). **American Journal of Tropical Medicine**, v. 98, n. 6, p. 1819–25, 2018.

ECONOMOPOULOU, A. et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534–541, 2009.

ELFERT, K. A.; ABDELWAHED, M.; CHI, G. Chikungunya Virus Infection-related Rhabdomyolysis: A Case Report. **Cureus**, v. 11, n. 2, 8 fev. 2019.

ESTOFOLETE, C. F. et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? **Acta Tropica**, v. 199, p. 105134, 2019.

FREITAS, A. R. R.; DONALISIO, M. R.; ALARCÓN-ELBAL, P. M. Excess mortality and causes associated with Chikungunya, Puerto Rico, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 12, p. 2352–5, 2018.

FRUTUOSO, L. C. V. et al. Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–9, 2020.

GANESAN, V.; DUAN, B.; REID, S. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. **Viruses**, v. 9, n. 12, p. 368, 2017.

GÉRARDIN, P. et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. R9, 2013.

GIBNEY, K. B. et al. Chikungunya Fever in the United States: A Fifteen Year Review of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. e121–6, 2011.

GODAERT, L. et al. Atypical Clinical Presentations of Acute Phase Chikungunya Virus Infection in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, p. 2510–15, 2017.

GODAERT, L. et al. Prognostic factors of inhospital death in elderly patients: A time-to-event analysis of a cohort study in Martinique (French West Indies). **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2018.

GRIVARD, P. et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. **Pathologie Biologie**, v. 55, n. 10, p. 490–4, 2007.

GROSSI, P. A.; FISHMAN, J. A. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 9, p. S19–S26, 2009.

GUPTA, A. et al. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with chikungunya. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 22, n. 1, p. 5–9, 2018.

GUPTA, A.; QUIGG, R. J. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 5, p. 343–51, 2015.

HAESE, N. N. et al. Animal Models of Chikungunya Virus Infection and Disease. **The Journal of Infectious Diseases Supplement**, v. 214, n. Suppl 5, p. S482–S487, 2016a.

HAMID, A. et al. Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis: A Rare Presentation of Chikungunya Fever. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 28, n. 6, p. S94–S96, 2018.

HER, Z. et al. Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. **Journal of immunology**, v. 184, n. 10, p. 5903–13, 2010.

HOARAU, J.-J. et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 10, p. 5914–27, 2010.

HUNTER, D. J. Gene-environment interactions in human diseases. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 4, p. 287–98, 2005.

IGARASHI, A. Protein synthesis and formation of Chikungunya virus in infected BHK21 cells. **Biken Journal, Journal of the Research Institute for Microbial Diseases**, v. 13, n. 4, p. 289–302, 1970.

INAMADAR, A. C. et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. **International journal of dermatology**, v. 47, n. 2, p. 154–9, 2008.

JAVELLE, E. et al. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.

JOSE, J.; SNYDER, J. E.; KUHN, R. J. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. **Future microbiology**, v. 4, n. 7, p. 837–56, 2009.

JOUBERT, P.-E. et al. Chikungunya virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death. **The Journal of experimental medicine**, v. 209, n. 5, p. 1029–47, 2012.

KAMAL, M. et al. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. **PLOS One**, v. 13, n. 12, p. e0210122, 2018.

KARNAL, L. Em: <https://www.pensador.com/frase/MTkxOTgwMA/?msclkid=e2226ad8cc0211eca45ff6f915ac68ef>. Acesso em: 22 de fevereiro 2022.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. **Kidney International supplements**, v. 2, p. 1–138, 2012.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, p. 1–150, 2013.

KOELTZ, A.; LASTERE, S.; JEAN-BAPTISTE, S. Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 794–796, 2014.

KRAEMER, M. U. et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **ELife**, v. 4, p. e08347, 2015.

KREJBICH-TROTOT, P. et al. Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication. **Virology journal**, v. 8, n. 1, p. 432, 2011.

KUCHARZ, E. J.; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 4, p. 325–9, 2012.

LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894–906, 2010.

LAD, V. J. et al. Immunofluorescence studies on the replication of some arboviruses in nucleated and enucleated cells. **Acta Virologica**, v. 37, n. 1, p. 79–83, 1993.

LAI, A. S. H.; LAI, K. N. Viral nephropathy. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v. 2, n. 5, p. 254–62, 2006.

LEE, M. et al. Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Enteroviral Infection. **Pediatrics and Neonatology**, v. 54, n. 3, p. 207–10, 2013.

LEMANT, J. et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the reunion island outbreak in 2005-2006. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 9, p. 2536–41, 2008.

LEPARC-GOFFART, I. et al. Chikungunya in the Americas. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 514, 2014.

LONG, K. M.; HEISE, M. T. Protective and Pathogenic Responses to Chikungunya Virus Infection. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 2, n. 1, p. 13–21, 2015.

LUMSDEN, W. H. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 33–57, 1955.

MAHENDRADAS, P. et al. Ocular Manifestations Associated with Chikungunya. **Ophthalmology**, v. 115, n. 2, p. 287–91, 2008.

MALVY, D. et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, p. 200, 2009.

MANZOOR, K. N. et al. The global emergence of Chikungunya infection: An integrated view. **Reviews in Medical Virology**, v. e2287, p. 1–13, 2021.

MARQUES, C. D. L. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57 Suppl 2, p. 421–37, 2017.

MATSUMOTO, T. et al. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation. **International Journal of Hematology**, v. 100, n. 5, p. 437–42, 2014.

MERCADO, M. et al. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 103, p. 16–18, 2018.

MESQUITA, L. et al. Clinical outcomes of hospitalized patients with chikungunya fever: A retrospective analysis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 4, p. 183, 2021.

MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 165–72, 2012.

MOURA-NETO, J. A. et al. Successful Live Kidney Transplantation After Chikungunya Disease in the Donor. **Kidney International Reports**, v. 2, n. 6, p. 1250–3, 2017.

NELSON, P. et al. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 596–605, 2014.

NG, L. F. P. et al. IL-1 β , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. **PLOS One**, v. 4, n. 1, p. e4261, 2009.

NICHOLS, B. et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. **Kidney International**, v. 87, n. 2, p. 332–42, 2015.

NKOGHE, D. et al. Clinical forms of Chikungunya in Gabon, 2010. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, 2012.

NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 102, 2015.

OLIVER, M. et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. 1–10, 2009.

PERTI, T. et al. Chikungunya Fever Cases Identified in the Veterans Health Administration System, 2014. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004630, 2016.

PETITDEMANGE, C.; WAUQUIER, N.; VIEILLARD, V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 4, p. 846–55, 2015.

PIERRO, A. et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. **New Microbes and New Infections**, v. 7, p. 23–5, 2015.

PINEDA, C. et al. Chikungunya in the region of the Americas. A challenge for rheumatologists and health care systems. **Clinical Rheumatology**, v. 35, n. 10, p. 2381–5, 2016.

PINTO, J. R. et al. Clinical profile and factors associated with hospitalization during a Chikungunya epidemic in Ceará, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190167, 2019.

POO, Y. S. et al. Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 12, p. e3354, 2014.

QUEYRIAUX, B. et al. Clinical burden of chikungunya virus infection. 2008.

RAMOS-CASALS, M. et al. The cryoglobulinaemias. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 348–60, 2012.

RENAULT, P. et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 4, p. 727–31, 2005.

REZZA, G. et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. **Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1840–6, 2007.

RICHI, A. P. et al. Imported chikungunya fever in Madrid. **Reumatologia clinica**, v. 12, n. 4, p. 226–7, 2016.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 1955.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? **Rheumatology International**, v. 35, n. 12, p. 2091–4, 2015.

ROLLÉ, A. et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 891-4, 2016.

ROUGERON, V. et al. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 144–152, 2015.

RUST, R. S. Human Arboviral Encephalitis. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 19, n. 3, p. 130–151, 2012.

SAM, I. C. et al. Chikungunya virus-associated death in Malaysia. **Tropical Biomedicine**, v. 27, n. 2, p. 343-7, 2010.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, 2013.

SHARP, T. M. et al. Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. e345-e354, 2020.

SILVA JUNIOR, G. B. DA et al. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016–2017. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 113, n. 4, p. 221–6, 2019.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: Epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 3, p. 737–49, 2017.

SIMIÃO, A. R. et al. A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 52, p. e20190266, 2019.

SISSOKO, D. et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005–2006. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 8, p. 780–6, 2008.

SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 2009.

SOLANKI, B. S.; ARYA, S. C.; MAHESHWARI, P. Chikungunya disease with nephritic presentation. **International Journal of Clinical Practice**, v. 61, n. 11, p. 1941, 2007.

SOURISSEAU, M. et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. **PLOS Pathogens**, v. 3, n. 6, p. e89, 2007.

SRIVASTAVA, P. et al. Disease Resolution in Chikungunya—What Decides the Outcome? **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 695, 2020.

STAIKOWSKY, F. et al. Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Réunion during the 2005–2006 Outbreak. **PLOS One**, v. 4, n. 10, p. e7603, 2009.

SUHRBIER, A.; JAFFAR-BANDJEE, M.-C.; GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 7, p. 420-9, 2012.

TANAY, A. Chikungunya virus and autoimmunity. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 29, n. 4, p. 389–93, 2017.

TANDALE, B. V et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. **Journal of Clinical Virology**, v. 46, n. 2, p. 145–9, 2009.

TAVARES, B. M. et al. Chikungunya on Kidney Transplant Recipients: Is It the Same? **Transplantation**, v. 103, n. 2, p. 441–5, 2019.

THON-HON, V. G. et al. Deciphering the differential response of two human fibroblast cell lines following Chikungunya virus infection. **Virology Journal**, v. 9, n. 1, p. 213, 2012.

TORRES, J. R. et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. **IDCases**, v. 2, n. 1, p. 6–10, 2015.

TSETSARKIN, K. A. et al. Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. **Nature Communications**, v. 5, p. 4084, 2014.

VIJAYAN, V.; SUKUMARAN, S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. **Journal of Clinical Rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, v. 22, n. 4, p. 203–11, 2016.

VOLK, S. M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–504, 2010.

VOSS, J. E. et al. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. **Nature**, v. 468, n. 7324, p. 709–12, 2010.

WAUQUIER, N. et al. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 1, p. 115–23, 2011.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231–9, 2015.

WENDERFER, S. E. Viral-associated glomerulopathies in children. **Pediatric Nephrology**, v. 30, n. 11, p. 1929–38, 2015.

WIKAN, N. et al. Chikungunya Virus Infection of Cell Lines: Analysis of the East, Central and South African Lineage. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e31102, 2012.

ZAID, A. et al. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. **Arthritis and Rheumatology**, v. 70, n. 4, p. 484-95, 2018.

ZIPFEL, P. F. et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is

associated with atypical hemolytic uremic syndrome. **PLOS Genetics**, v. 3, n. 3, p. 387–92, 2007.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa **ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAISS ASSOCIADAS À FEBRE CHIKUGUNYA**, sob a responsabilidade da pesquisadora Denise Maria do Nascimento Costa, Médica Nefrologista (e-mail: demnc@hotmail.com, Dados para contato: Avenida Professor Moraes Rêgo, número 1235, Cidade Universitária, CEP 50670-901, telefone: (81)981071399, inclusive ligações a cobrar). Participam também da pesquisa: Profa. Dra. Lucila Maria Valente, Médica, chefe da Nefrologia do HC - UFPE, telefone: 21263734. Está sob a orientação da Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira, Médica Infectologista, telefone: 21268527.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Procedimentos da pesquisa:

A febre chikungunya (FC) é uma doença que causa febre e dores no corpo. Em alguns casos, há persistência desses sintomas, principalmente das dores nas articulações, por motivos ainda pouco conhecidos. Durante e após o recente surto de febre chikungunya no Recife, em 2015 e 2016, percebeu-se em diversos centros de referência em nefrologia, alterações da função do rim em pacientes com doenças renais crônicas diversas e, também, em indivíduos previamente saudáveis que apresentaram queixas compatíveis com esta infecção. A literatura médica sobre a possível relação entre a febre chikungunya e alterações dos rins é escassa, por isso este estudo tem a finalidade de investigar a presença ou não de alterações de exames de função renal em indivíduos acometidos por febre chikungunya.

Todos os pacientes que apresentarem sintomas compatíveis com FC, atuais ou prévios, caracterizados por febre e dores nas articulações, serão convidados a participar do estudo e assinar o TCLE, caso aceite. Se não houver sorologia (exame de sangue que confirma a FC), será coletada 5ml (medida aproximada de uma colher de sopa) de sangue através de punção da veia, para confirmação da doença. Para pacientes regularmente acompanhados nos ambulatorios, sem sintomas atuais da infecção, será analisada piora dos exames laboratoriais registradas em prontuário antes e após a doença. Para aqueles com sintomas persistentes e que não dispuserem de exames laboratoriais registrados em prontuário, será realizada coleta de 5ml de sangue através de punção da veia para avaliação de creatinina sérica, bem como 10ml de urina.

A amostra de urina será avaliada pela pesquisadora, através de teste rápido com fita reagente, ainda no ambulatorio e, caso seja detectada alguma alteração, serão solicitados exames confirmatórios a serem feitos ambulatorialmente (sumário de urina e proteinúria de 24h). Os exames serão avaliados pela pesquisadora no seu retorno e, caso haja indicação (perda de proteína na urina acima de 1000mg/dia com sangue na urina e/ou alteração de função renal sem causa definida), você pode ter a oportunidade de realizar de biópsia renal no próprio hospital, para avaliação mais detalhada das alterações renais (exame histopatológico e detecção

do vírus Chikungunya no rim).

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Todas as amostras biológicas coletadas durante esta pesquisa, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Riscos

A coleta de sangue será realizada no próprio hospital onde você está sendo atendido, no momento da consulta, por pessoas treinadas para que não haja o aparecimento de hematomas no local da punção, o que pode ser evitado com a compressão do local após a retirada da agulha. Se você é alérgico a álcool, informe à pesquisadora para que possa ser utilizado outro produto para limpeza do braço. Como o material utilizado na coleta de sangue é descartável e de uso individual, não há risco de contaminação. Tudo será feito com o máximo de cuidado para não causar sofrimento desnecessário para você. A coleta da urina será realizada pelo próprio paciente em material descartável, sem risco de contaminação.

Benefícios

Posteriormente, caso haja alteração de função renal, você poderá ser acompanhado e tratado por profissionais especializados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Com os resultados do estudo poderemos estar contribuindo com a possibilidade de detectar alterações renais associadas a febre chikungunya e com o desenvolvimento de um tratamento mais específico para a doença.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados serão coletados em fichas específicas nesta pesquisa e ficarão armazenados em pasta de arquivo, bem como computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepfcufpe@gmail.com.**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAIS ASSOCIADAS À FEBRE CHIKUGUNYA**, como voluntário(a).

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento / assistência / tratamento).

Recife, ____ / ____ / ____

Assinatura do participante: _____

Impressão digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome

Assinatura

Nome

Assinatura

APÊNDICE B - Ficha de coleta

ALTERAÇÕES RENAIIS RELACIONADAS À CHIKUNGUNYA
DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL DA UFPE
DENISE COSTA

FICHA: _____

DADOS PESSOAIS

NOME: _____

HOSPITAL: HC - UFPE

REGISTRO: _____ **AMBULATÓRIO/FICHA ESPECÍFICA:** _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ **PROCEDÊNCIA:** _____

RAÇA: (1) BRANCA (2) PARDA (3) NEGRA (4) OUTRAS _____ (5) NÃO DESCRITA

SEXO: (1) MASCULINO (2) FEMININO **DATA CADASTRO:** ____/____/____

DADOS RELACIONADOS À FEBRE CHIKUNGUNYA

SINTOMAS INICIAIS: Data: ____/____/____ (Há quanto tempo: ____ MESES)

SINTOMAS INICIAIS: (1) PRESENTES (2) AUSENTES (9) NR

FEBRE: (1) SIM (2) NÃO (9) NR **DOR ARTICULAR:** (1) SIM (2) NÃO (9) NR

OUTROS: (1) SIM (2) NÃO Quais: _____

SINTOMAS ATUAIS: (1) PRESENTES (Há quanto tempo: ____ MESES) (2) AUSENTES

FEBRE: (1) SIM (2) NÃO (9) NR **DOR ARTICULAR:** (1) SIM (2) NÃO (9) NR

OUTROS: (1) SIM (2) NÃO Quais: _____

LABORATÓRIO ESPECÍFICO /SOROLOGIA:

Data: ____/____/____ **TEMPO COLETA-INÍCIO DE SINTOMAS (MESES):** _____

MÉTODO: _____

IGG: (1) POSITIVO (Título: _____) (2) NEGATIVO (9) NR

IGM: (1) POSITIVO (Título: _____) (2) NEGATIVO (9) NR

DADOS RELACIONADOS A AFECCÕES RENAIIS NO MOMENTO DA COLETA:**HISTÓRICO:****COMORBIDADES:** (1) SIM (QUAIS / TEMPO: _____)

(2) NÃO (9) NR

USO DE AINES: (1) SIM (QUAL / DOSE / DURAÇÃO: _____)

(2) NÃO (9) NR

DOENÇAS FAMILIARES: (1) DRC / GLOMERULOPATIAS (2) NÃO (9) NR**LABORATÓRIO / CLÍNICO:****HEMATÚRIA (HM $\geq$ 5PC):** (1) NEG (2) POS (9) NR **LEUCOCITÚRIA (L $\geq$ 5PC):** (1) NEG (2) POS (9) NR**PROTEINÚRIA:** _____ (mg/dia) **ALBUMINA:** _____**CT:** _____ **LDL:** _____ **CREATININA:** _____**HB:** _____ **LEUCO:** _____ **PLAQUETAS:** _____**FAN:** (1) NEGATIVO (2) POSITIVO (Título e padrão: _____) (9) NR**ANTI-DNA:** (1) NEGATIVO (2) POSITIVO (Título: _____) (9) NR**C3:** (1) NORMAL (2) BAIXO (Valor: _____) (9) NR **C4:** (1) NORMAL (2) BAIXO (Valor: _____) (9) NR**CRIOGLOBULINAS:** (1) NEGATIVO (2) POSITIVO (Título: _____) (9) NR**HBSAG:** (1) NEG (2) POS (9) NR **ANTI-HBC:** (1) NEG (2) POS (9) NR**ANTI-HBS:** (1) NEG (2) POS (9) NR **HCV:** (1) NEG (2) POS (9) NR**HIV:** (1) NEG (2) POS (9) NR **VDRL:** (1) NEG (2) POS (título: _____) (9) NR**P-ANCA:** (1) NEG (2) POS (9) NR **C-ANCA:** (1) NEG (2) POS (9) NR**OUTROS EXAMES SECUNDARISMO:** _____**PA NA AVALIAÇÃO:** _____**EDEMA:** (1) SIM (2) NÃO (9) NR

DADOS DA BIÓPSIA RENAL DATA: ____/____/____

PATOLOGISTA: _____ **LÂMINA:** _____

MO: REALIZADA: (1) SIM (2) NÃO (3) INADEQUADA

NÚMERO DE GLOMÉRULOS: _____ **ESCLEROSE GLOBAL:** _____

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: _____

AT: (F) FOCOS (L) LEVE (M) MODERADA (S) SEVERA

FI: (F) FOCOS (L) LEVE (M) MODERADA (S) SEVERA

ESCLEROSE GLOMERULAR PARCIAL:(1) SIM (%: _____) (2) NÃO (3) NR

PROLIFERAÇÃO ENDOCAPILAR:(1) SIM (%: _____) (2) NÃO (3) NR

CRESCENTES:(1) SIM (%: _____) (2) NÃO (3) NR

EXPANSÃO MESANGIAL:(1) SIM (%: _____) (2) NÃO (3) NR

PROLIFERAÇÃO CELULAR MESANGIAL:(1) SIM (%: _____) (2) NÃO (3) NR

OUTROS: _____

IMF: (1) IgG _____ (2) IgM _____ (3) IgA _____ (4) C3 _____ (5) C1q _____

(6) K e L _____ (7) NEGATIVA (8) NÃO REALIZADA (9) INADEQUADA

PADRÃO: (1) GRANULAR (2) LINEAR (3) NEGATIVA

ME: (1) SIM _____

(2) NÃO (9) INADEQUADA

PCR NA BIÓPSIA: (1) POSITIVO (2) NEGATIVO (3) NÃO REALIZADO (4) INADEQUADO

IMUNOHISTOQUÍMICA NA BIÓPSIA:(1) POSITIVO (2) NEGATIVO (3) NÃO REALIZADO (4) INADEQUADO

USG:

DATA: ____/____/____ **NORMAL:** (1) SIM (2) NÃO (3) NR

RD ____ X ____ X ____ **ACHADOS:** _____

RE ____ X ____ X ____ **ACHADOS:** _____

APÊNDICE C – Versão do artigo 1 aceito para publicação em inglês

CHIKUNGUNYA VIRUS AS A TRIGGER FOR DIFFERENT RENAL DISORDERS: AN EXPLORATORY STUDY

Denise Costa^a, Carlos Eduardo Machado^b, Precil Diego Neves^c, Dyego José Brito^b, Samira Oi^b, Flávio Henrique Barros^b, Luiz Tadeu Figueiredo^d, Stanley Araujo^e, Francisco Ladchumananandasivam^f, Marlene Antônia dos Reis^g, Weverton Luchi^h, Joyce Lages^b, Natalino Salgado Filho^b, Luiz Fernando Onuchic³, Angela Luzia Duarteⁱ, Claudia Marquesⁱ, Maria Rosângela Coêlho^j, Camila Oliveira^a, Gisele Vajgel^a, Maria Alina Cavalcante^a, Lucila Valente^a, Vera Magalhães^k, Gyl Eannes B. Silva^b

^a Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco, Nephrology Department, Recife, Pernambuco, Brazil.

^b University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

^c University of São Paulo, Divisions of Nephrology and Molecular Medicine, São Paulo, São Paulo, Brazil.

^d Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo, Virology Department, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

^e Microscopy Center of the Federal University of Minas Gerais and Institute of Nephropathology, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

^f University Hospital of the Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

^g Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

^h Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil.

ⁱ Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco, Rheumatology Department, Recife, Pernambuco, Brazil.

^j Laboratory of Immunopathology Keizo Asami of the Federal University of Pernambuco, Virology Division, Recife, Pernambuco, Brazil.

^k Federal University of Pernambuco, Department of Tropical Medicine, Recife, Pernambuco, Brazil.

Corresponding author: Denise Maria do Nascimento Costa

Nephrology Department. Federal University of Pernambuco - Hospital das Clínicas.

E-mail: denisecosta_81@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-7306-7044

Acknowledgement

We are grateful to Alexion Pharmaceuticals for the investigation of suspected cases of atypical hemolytic uremic syndrome, in the form of an emergency donation of the medication eculizumab (Soliris®) and aid in the diagnosis

of genetic mutations in confirmed cases of atypical hemolytic uremic syndrome. We wish to also thank all collaborators on this project.

Abstract

Introduction Chikungunya virus was detected in acute cases of chikungunya fever in renal tissue. However, chikungunya virus-related kidney injury still lacks characterization, and it is unknown whether the kidneys are reservoirs for the virus. We sought to detect histopathological changes and viral antigens in renal tissue, and to evaluate kidney injury markers in different phases of chikungunya fever. **Methods** Two groups were evaluated in this exploratory study: patients with biopsy-proven kidney injury established after chikungunya fever, and patients with post-chikungunya fever chronic joint manifestations without known kidney injury, in which we actively searched for kidney injury markers. **Results** In the first group, 15 patients had kidney injury 0.5 to 24 months after chikungunya fever. The most frequent histopathological diagnoses were glomerular lesions. No viral antigens were detected in renal tissue. High-risk genotypes were detected in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and focal and segmental glomerulosclerosis. In the second group, 114 patients had post-chikungunya fever joint manifestations on average for 35.6 months. Mean creatinine and proteinuria were 0.9 mg/dl and 71.5 mg/d, respectively. One patient had isolated hematuria. There was no indication of renal biopsy in this group. **Conclusions** Several histopathological features were detected after chikungunya fever, without virus detection in renal tissue. These findings indicate that chikungunya virus may potentially trigger lesions with varying degrees of severity at different stages of infection. However, the ability of this virus to replicate long-term in renal tissue seems unlikely.

Keywords: Chikungunya virus; Chikungunya fever; Kidney injury; Glomerulopathy.

Introduction

Chikungunya virus (CHIKV) is an arbovirus that infects epithelial cells and dermal fibroblasts where it can replicate for about 12 days after the bite of the *Aedes* mosquito [1,2]. At this stage, CHIKV may be present in blood monocytes, cells that are responsible for the systemic spread of infection, with detection of viral antigens in muscles, joints, hepatic and cerebral endothelial cells, spleen and lymph nodes [1]. In chronic forms, lymphoid organs, liver, muscles and joints have been identified as possible reservoirs of the virus [3,4]. Macrophages are the main cell reservoirs after the acute phase of infection, which can lead to chronic viremia and persistent immune activation, causing chronic symptoms of chikungunya fever [3,4].

Brazil was first affected by chikungunya fever in 2014 and during a subsequent epidemic, in which more than 400,000 cases were reported, cases of kidney injury after infection were verified in several academic hospitals [5]. Studies have shown an extremely variable prevalence of CHIKV-related kidney injury, but data are scarce and

limited to the acute phase of the disease [6–8]. Furthermore, the presentation of CHIKV-related kidney injury is poorly characterized by clinical and histopathologic aspects. Recently, necropsies performed in fatal acute cases of chikungunya fever and five biopsies of living patients have shown that viral RNA can also be found in renal tissue, with no irrefutable evidence of direct injury induced by viral infection [9–11]. It is also unknown whether the kidneys can also act as tissue reservoirs for CHIKV in the chronic phase of the disease and whether they can be targets of chronic lesions resulting from the infection.

Given our clinical observation of kidney injury after chikungunya fever infection and knowing that macrophage-rich tissues are targets of the virus, we hypothesized that kidneys may also be a target for CHIKV and a long-term reservoir [4]. Thus, the aim of the study was to evaluate the occurrence of kidney injury and to detect viral antigen or RNA in renal tissue of affected patients at different stages of infection.

Methods

Study design and participants

This was an exploratory study conducted between 2016 and 2020 in six academic hospitals in Brazil. Suspected cases of chikungunya fever, defined by the abrupt onset of fever with arthralgia or arthritis, were included for evaluation of kidney injury. Cases were confirmed with positive anti-CHIKV IgM or IgG ELISA and classified according to the persistence of symptoms in two phases: acute/subacute (<3 months) and chronic ($\geq$ 3 months) [12]. Exclusion criteria were a previous diagnosis of proteinuria, hematuria or chronic kidney disease stages 4 or 5, IgM or IgG CHIKV-antibodies not performed or negative, IgM-positive serology for other arboviruses. Acute kidney injury and chronic kidney disease were defined according to *Kidney Disease Improving Global Outcomes Guidelines* [13,14].

All patients had serum urea and creatinine measured. Hematuria and proteinuria were investigated by urine reagent strip test (Labstix[®]) and/or urinalysis. Hematuria detected by reagent strip was positive if >5 RBC/HPF was detected in urinalysis. Proteinuria detected by reagent strip or urinalysis was quantified by 24-hour proteinuria or urinary albumin-to-creatinine ratio, and it was classified as negative (<150 mg/day or <30 mg/g), moderately increased (150–500 mg/day or 30–300 mg/g) or severely increased (>500 mg/day or >300 mg/g).

Patients were divided into two groups according to their presentation: patients referred to nephrology services due to kidney injury with onset after chikungunya fever at different stages of infection (patients with biopsy-proven kidney injury established after chikungunya fever infection), and patients followed-up by a

rheumatology service with chronic post-chikungunya fever joint manifestations, in which kidney injury markers were searched (patients with post-chikungunya fever chronic joint manifestations without known kidney injury).

Patients with biopsy-proven kidney injury established after chikungunya fever infection

Patients followed-up in six nephrology reference centers due to kidney injury with onset after chikungunya fever infection were selected for characterization. These patients had hematuria, proteinuria and/or renal dysfunction and were referred for renal biopsy. All patients were previously healthy, except for one with an HIV diagnosis and undetectable viral load. HIV, hepatitis B, hepatitis C and syphilis were excluded in all other patients. Clinical, laboratory, imaging and therapeutic data were collected at the time of the diagnosis of kidney injury, as well as on follow-up visits. Renal biopsy was analyzed as described below.

Patients with post-chikungunya fever chronic joint manifestations without known kidney injury

Patients with post-chikungunya fever chronic joint manifestations followed-up at a rheumatology outpatient clinic were included for evaluation. Kidney injury was actively investigated cross-sectionally by serum urea and creatinine measurement as well as urine sample analysis as previously described. Renal biopsy would be performed if there were severely increased proteinuria or decline of estimated glomerular filtration rate without defined etiology, according to the site protocol.

Renal Biopsies Analysis

All cases were analyzed by at least two nephropathologists. Light microscopy comprised hematoxylin-eosin, Masson trichrome, silver methenamine and periodic acid-Schiff staining analyses. Anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, kappa, lambda, C3, fibrinogen and C1q sera were used for immunofluorescence microscopy whereas electron microscopy was most often performed in paraffin-embedded tissues. PLA2R immunohistochemistry was performed in membranous nephropathy cases. CHIKV was investigated by immunohistochemistry with the anti-chikungunya antibody E2 Clone CHK152 (Antibody Research Corp., MO, USA) while viral RNA was assessed by PCR.

Statistical analysis

Data were stored in a Microsoft Excel® database. Baseline data were reported as n (%), mean $\pm$ SD, or medians and interquartile range according to the distribution. At the time of the study design, there was no study

in the literature on the kidney disease and chronic phase of chikungunya fever. Thus, we conducted an initial study with 80 of the 220 patients followed up due to chronic joint manifestations, and 9.4% of them had hematuria or proteinuria by urine reagent strip test. We predict a similar projected frequency in the population and estimated a sample size of 83 patients, with a 95% *confidence interval* and with a 5% *margin of error*, using StatCalc®.

Results

Overall, 145 patients with suspected chikungunya fever were screened for inclusion. After excluding 15 patients, 16 patients with biopsy-proven kidney injury and 114 patients without known kidney injury were evaluated (Figure 1).

Patients with biopsy-proven kidney injury established after chikungunya fever infection

Eighteen patients with kidney injury after suspected chikungunya fever were identified. One patient with focal segmental glomerulosclerosis and negative CHIKV-RNA by PCR in renal tissue was excluded due to lack of serological confirmation. A second patient was excluded because he died due to atypical hemolytic uremic syndrome, and renal biopsy was not possible due to thrombocytopenia. We also excluded from the analysis a case of collagen IV-related nephropathy diagnosed after macroscopic hematuria triggered by chikungunya fever because of the genetic background of the disease.

Clinical and laboratory data of the 15 patients (median age 32 years, IQR 17.5-41) analyzed are described in Table 1. Renal-related symptoms started between 0.5 to 24 months after infection. Dengue and zika virus infection were excluded in 11 patients through serology.

Initial serum creatinine ranged from 0.2 to 22.3 mg/dl (median 1.2 mg/dl; IQR 1.0-5.6). Proteinuria and hematuria were detected in 100% and 80% of patients, respectively. Patients were treated according to their underlying disease with immunosuppressive medications or eculizumab. After a median follow-up of 12 months, nine patients progressed to chronic kidney disease, two of them dialysis-dependent.

Histopathological findings comprised diagnoses of focal segmental glomerulosclerosis, class IV lupus nephritis, crescentic glomerulonephritis, thrombotic microangiopathy, pauci-immune vasculitis, PLA2R-positive membranous nephropathy and collapsing glomerulosclerosis (Table 2 and Figure 2). No viral antigens or RNA were detected on immunohistochemistry, PCR or electron microscopy in the samples.

In cases of thrombotic microangiopathy, serum ADAMTS-13 levels excluded thrombotic thrombocytopenic purpura and complement-related variants were investigated in atypical hemolytic uremic

syndrome. One patient with atypical hemolytic uremic syndrome, heterozygous for the *THBD* gene variant c.1208G>A (p.Arg403Lys), for a deletion of *CFH* exon 23 downstream region, for a full *CFHR3* deletion, and for a *CFHR1* intron 3 deletion, partially recovered renal function after eculizumab. The second case, heterozygous for the *CFI* variant c.209A>C (p.Asn70Thr), for the *CFB* variant c.1363G>A (p.Val455Ile), and for a *CFHR1/CFHR3* deletion, progressed to stage 5 chronic kidney disease.

Apolipoprotein L₁ gene (*APOL1*) G1 and G2 risk alleles were investigated in all five patients with focal segmental glomerulosclerosis or collapsing glomerulosclerosis. High-risk genotypes were identified in both patients with collapsing glomerulosclerosis (G1/G2 and G2/G2) and in one with focal segmental glomerulosclerosis (G1/G2). Only the patient with collapsing glomerulosclerosis and high-risk genotype G2/G2 progressed to stage 4 chronic kidney disease.

Patients with post-chikungunya fever chronic joint manifestations without known kidney injury

Overall, 127 suspected cases were identified, however, 13 of them were excluded (Figure 1). Characteristics of the 114 patients (mean age 56.2±11 years) included in the study are described in Table 3. Patients had been diagnosed with chikungunya fever 35.6 months before and 94% of them had joint pain at the evaluation. More than 76% of patients reported use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after infection. Most patients had comorbidities, mainly hypertension, and three had known chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate >30 ml/min/1.73m².

The mean serum creatinine and urea was 0.9±0.2 mg/dl and 32.1±11.5 mg/dl, respectively. Hematuria was detected in one (0.9%) patient. Proteinuria was detected through urine reagent strip test in 31 patients, but it was negative in urinalysis. The mean 24-hour proteinuria was 71.5±37.5 mg/day, with one patient presenting moderately increased proteinuria (205 mg/day) and none with severely increased proteinuria. In these cases, renal biopsy was not indicated according to the site protocol.

Discussion

Unusual manifestations related to chikungunya fever have been described, but kidney injury still lacks robust characterization [8]. This study shows renal histopathological characteristics of 15 patients after CHIKV infection, in which glomerular lesions predominated, without detection of viral antigen or RNA in renal tissue. High-risk genotypes were detected in patients with collapsing glomerulosclerosis, focal segmental glomerulosclerosis and atypical hemolytic uremic syndrome. Our 114 patients with chronic joint manifestations, however, showed no evidence of long term kidney injury. To our knowledge, this is the first study to analyze

CHIKV-related kidney injury at different stages of infection. Because it is an infectious disease with a wide potential for dissemination beyond tropical regions, evolving endemically or epidemically, the nephrologist should be aware of its occurrence [1].

Non-experimental studies on renal histopathological analysis are scarce and only carried out in the acute phase of chikungunya fever, most with *post-mortem* tissue. Mercado et al. analyzed 13 post-mortem renal tissue of fatal cases with kidney injury. Renal histopathological findings revealed acute interstitial nephritis, glomerular congestion/edema, acute tubular necrosis and nephrosclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis [9]. Sharp et al., in addition to describing histopathological findings of glomerulosclerosis, atherosclerosis, mononuclear infiltration and interstitial fibrosis of 11 fatal cases, also investigated CHIKV antigen in the renal tissue of these patients. Six patients had viral antigen detected by immunohistochemistry in vessels, glomeruli, interstitial connective tissue, inflammatory infiltrates and tubular epithelium [10]. Recently, *in vivo* renal tissue of five patients with kidney injury up to 14 days after chikungunya fever infection was analyzed. The most frequent findings were acute interstitial nephritis and tubular injury, in addition to non-necrotizing epithelioid cells, giant cell granulomas and a new case of focal segmental glomerulosclerosis. Viral antigens were detected by direct immunofluorescence in the tubular cells of four cases [11]. As our biopsies ranged from 15 days to 24 months after infection, we evaluated *in vivo* renal tissue at different stages of infection and did not detect acute interstitial nephritis or viral antigen or RNA. Probably the length of time from the initial symptoms and our kidney biopsies influenced the lack of viral material or active inflammation in our samples.

Although there is no clear evidence of the mechanism of kidney tissue injury, CHIKV has been identified as a trigger for glomerular damage and worsening of underlying diseases [9-11,15,16]. The fact that we found at least 15 patients with biopsy-proven kidney injury after infection without concomitant viral nucleic acid or antigen may reinforce this hypothesis. Several viruses may act as triggers for glomerulonephritis, including HIV, hepatitis B, hepatitis C, rubella, influenza, parvovirus B19, coxsackievirus, echoviruses, cytomegalovirus and Epstein-Barr [17]. Among the arboviruses, dengue has been associated with thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, acute tubular necrosis, isolated proteinuria, nephrotic syndrome and Goodpasture syndrome [18].

Viruses can cause kidney injury through different mechanisms, such as direct cytopathic effect on the cells and autoimmunity [17,19]. Multiple factors are involved in this scenario, including the antigenic stimulation caused by the virus through molecular mimicry, spreading epitope, and the lack of tolerance related to impaired control of T regulatory cells leading to immune dysregulation [17-19]. These mechanisms may also be related to genetic predisposition to kidney injury ("first hit") or to an aberrant antiviral immune response [17,19-22]. As in

other viral diseases, and especially in the case of neglected diseases such as chikungunya fever, establishing the causal relationship between infection and kidney injury is not simple, as the pathogenesis of the lesion may not be directly associated with the presence of the virus in renal tissue [17] .

Our cases of kidney injury with a common history of chikungunya fever indicate the possibility of a causal relationship and describe different glomerulopathies associated with viral infection. This observation is particularly relevant since associations between membranous nephropathy and Epstein Barr virus, cytomegalovirus and hepatitis B virus have been established, but not with arboviruses [18]. Epstein-Barr, cytomegalovirus, parvovirus B19, herpes (HHV-6, HHV-7 and HHV-8), human papilloma, dengue, HTLV and HIV have also been shown to trigger systemic lupus erythematosus [20]. Notably, the presence of specific-IgM antibodies in two of our three lupus nephritis cases may suggest a triggering effect of CHIKV. Interestingly, in this novel scenario prolonged arthritis was interpreted as secondary to infection before the onset of signs of renal involvement.

Our study also describes for the first time two cases of atypical hemolytic uremic syndrome associated with chikungunya fever. Previous reports of viruses triggering atypical hemolytic uremic syndrome had been limited to coxsackievirus, echovirus, Epstein-Barr, influenza, dengue, parvovirus B19, adenovirus, cytomegalovirus, rotavirus and HIV [21] . Notably, our atypical hemolytic uremic syndrome cases displayed genetic variants, strongly suggesting that CHIKV acted as a trigger for this disorder. The *HBD* variant detected in heterozygosity in one of our patients had in fact been previously described in a case with additional atypical hemolytic uremic syndrome -related variants [23] . The detected *CFHR3/CFHR1* deletion is also considered an atypical hemolytic uremic syndrome marker, being associated with anti-factor H autoantibodies [24] . Since this deletion may be present in normal individuals, a second hit is expected to induce the generation of such autoantibodies, a role that CHIKV likely played in our patients. Another high-risk gene for kidney injury is *APOL1*, known to promote susceptibility to focal segmental glomerulosclerosis, collapsing glomerulosclerosis and chronic kidney disease [22] . The currently proposed two-hit hypothesis places viral infections as major potential triggers for *APOL1*-associated nephropathies and recent evidence linking viral activation of pro-inflammatory pathways to increased *APOL1* expression, particularly interferon, supports this model (NICHOLS et al., 2015). Our three cases associating a high-risk *APOL1* genotype and CHIKV with collapsing glomerulosclerosis and focal segmental glomerulosclerosis is however a novel finding, making this virus a likely new trigger for *APOL1*-associated glomerulopathy.

Evidence of CHIKV-related kidney injury and our findings of progression to chronic kidney disease in 60% of patients led us to investigate kidney injury markers in the chronic phase of infection. CHIKV has a peculiar

ability to remain, after the acute phase of infection, in tissues considered as reservoirs, where it can be detected up to 18 months after infection [3,4] . It is speculated that chronic manifestations may be related to viral persistence, leading to cross-reactions with their own antigens and autoimmune dysregulation [1,3,25] . Similar mechanisms are also found in cases of kidney injury related to viral infections that progress to chronic kidney disease, in addition to other mechanisms such as viral latency [26] . Despite the detection of viral material in some organs in the chronic phase of infection and in the kidneys during viremia, in this first study on chikungunya fever and chronic kidney injury we found no evidence of this association.

Nevertheless, other arbovirus such as Dengue, Zika and West Nile, for example, have been detected in renal tissue associated with glomerular lesions that may progress to chronic kidney disease [17,18,26-28] . West Nile virus, for example, can cause persistent proteinuria and hematuria in more than 20% of patients one year after infection [19]. In our study, hematuria and moderate increase in proteinuria were detected in two patients 35 months after infection, which may have reduced the positivity of these tests. These findings can also be attributed to urinary colonization, interstitial nephritis, or associated diseases; however, it was not possible to obtain histological confirmation in these cases. The detection of an extremely low percentage of kidney injury markers, even with the wide previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, suggests that kidneys were not directly affected long term in this population.

We are aware that our study has some limitations. The fact that we did not find viral antigen or nucleic acid in renal tissue may be a limitation. Probably the fact that we analyzed renal tissue in a longer average time than previous studies may have reduced our chance of detection. However, the presence of the virus in the tissue does not establish a causal relationship between infection and kidney injury, as well as its absence does not preclude it. Although all patients have only the common history of chikungunya fever infection and other common infectious causes have been excluded, we cannot rule out that kidney injury may have happened at random in these patients. Also, failure to assess renal tissue in a subgroup may have reduced the chance of viral detection and does not exclude the occurrence of transient kidney injury in earlier stages of the disease. However, as kidney injury markers were normal in almost all patients, the possibility of detecting histopathological changes seems remote. Finally, it was not possible to investigate risk genes, as well as other factors related to the development of kidney injury and progression to chronic kidney disease, in addition to infection, in all patients.

In summary, our hypothesis that the CHIKV remains capable of replicating itself long term in kidney tissue seems unlikely. However, our findings reveal the potential for chikungunya fever infection to act as a trigger for kidney injury. These effects can be translated into a variety of potentially seriously severe injuries. These results are important to underline the importance of performing simple and inexpensive tests in the screening of

CHIKV-related kidney injury. Although, to date, there is no specific antiviral treatment against chikungunya fever, prompt recognition of a potentially serious complication such as kidney injury may be essential for better management and outcome. Early detection of kidney injury may be related to longer renal survival, reducing the economic, social and psychological impacts caused by the need for renal replacement therapy in cases of end-stage chronic renal disease.

Statements and Declarations

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work

Ethical approval

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The local Ethics Committee of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco approved this study (CAAE 00981918.5.0000.8807, date of approval: 01 February 2019).

Informed consent

Written informed consent was obtained from all the participants or legal guardians.

Author contributions

Concept and design of the study: Denise Maria do Nascimento Costa, Carlos Eduardo Everton Machado, Natalino Salgado Filho, Joyce Santos Lages, Gyl Eanes Barros Silva, Lucila Maria Valente, Vera Magalhães da Silveira. Data acquisition: Denise Maria do Nascimento Costa, Carlos Eduardo Everton Machado, Dyego José de Araújo Brito, Samira Shizuko Parreão Oi, Flávio Henrique Soares Barros, Luiz Tadeu Moraes Figueiredo, Stanley Almeida Araujo, Francisco Rasiyah Ladchumananandasivam, Marlene Antônia dos Reis, Weverton Machado Luchi, Joyce Santos Lages, Luiz Fernando Onuchic, Precil Diego Miranda de Menezes Neves, Angela Luzia Branco Pinto Duarte, Claudia Diniz Lopes Marques, Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, Camila Barbosa Lyra de Oliveira, Gisele Vajgel, Maria Alina Gomes de Mattos Cavalcante, Lucila Maria Valente, Gyl Eanes Barros Silva. Resources, data analysis and interpretation: Denise Maria do Nascimento Costa, Gyl Eanes Barros Silva, Precil Diego Miranda de Menezes Neves, Luiz Fernando Onuchic, Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, Stanley de Almeida Araujo, Marlene Antônia dos Reis. Manuscript drafting: Denise Maria do Nascimento Costa, Carlos Eduardo Everton Machado, Lucila Maria Valente, Vera Magalhães da Silveira, Precil Diego Miranda de Menezes Neves, Natalino Salgado Filho, Gyl Eanes Barros Silva. Each author contributed important intellectual content during manuscript revision.

Data Availability

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al (2017) Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis* 17:e107–e117. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30385-1
2. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, et al (2007) Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog* 3:e89. doi: 10.1371/journal.ppat.0030089
3. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, et al (2010) Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *J Immunol* 184:5914–5927. doi: 10.4049/jimmunol.0900255
4. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al (2010) Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 120:894–906. doi: 10.1172/JCI40104
5. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde (2016) Epidemiológico. 47:1–10
6. Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, Pettinelli F, Sanquer MA, Pierre V (2008) Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005–2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:780–786. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.02.018
7. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, et al (2009) Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol* 46:145–9. doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.027
8. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Germonneau P, Quatresous I (2009) Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 137:534–541. doi: 10.1017/S0950268808001167
9. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Guzmán L, Beltrán M, Gasque P, Mejía-García C, Viasus D (2018) Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol* 103:16–18. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.009
10. Sharp TM, Keating MK, Shieh W-J, et al (2020) Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. *Clin Infect Dis* 73(2):e345–e354. doi: 10.1093/cid/ciaa837
11. Aurore AC, Couderc T, Dueymes JM, Deligny C, Lecuit M, Molinié V, Ferlicot S (2021) The Clinicopathological Spectrum of Kidney Lesions in Chikungunya Fever: A Report of 5 Cases With Kidney Biopsy. *Am J Kidney Dis* 78:902–906. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.012
12. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al (2017) Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. *Rev Bras Reumatol Suppl* 2:421–437. doi: 10.1016/j.rbre.2017.05.006
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2:1–138
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012

Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3:1–150

15. Solanki BS, Arya SC, Maheshwari P (2007) Chikungunya disease with nephritic presentation. *Int J Clin Pract* 61:1941. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01329.x

16. Betancur JF, Navarro EP, Bravo Bonilla JH, Cortés AD, Vélez JD, Echeverry A, Suso J-P, Cañas CA, Tobón GJ (2016) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 68:1044–1044. doi: 10.1002/art.39580

17. Wenderfer SE (2015) Viral-associated glomerulopathies in children. *Pediatr Nephrol* 30:1929–1938. doi: 10.1007/s00467-015-3057-y

18. Burdmann EA (2019) Flaviviruses and Kidney Diseases. *Adv Chronic Kidney Dis* 26:198–206. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.002

19. Couser WG, Johnson RJ (2014) The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 86:905–14. doi: 10.1038/ki.2014.49

20. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N (2014) Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 23:596–605. doi: 10.1177/0961203314531637

21. Lee M, Tzen C, Lin C, Huang F (2013) Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Enteroviral Infection. *Pediatr Neonatol* 54:207–210. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.10.012

22. Nichols B, Jog P, Lee J, Blackler D, Agati VD, Markowitz G, Kopp J, Alper SL, Pollak MR, Friedman DJ (2015) Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. *Kidney Int* 87:332–342. doi: 10.1038/ki.2014.270

23. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, et al (2014) Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol* 100:437–442. doi: 10.1007/s12185-014-1655-2

24. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al (2007) Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* 3:e41, doi: 10.1371/journal.pgen.0030041

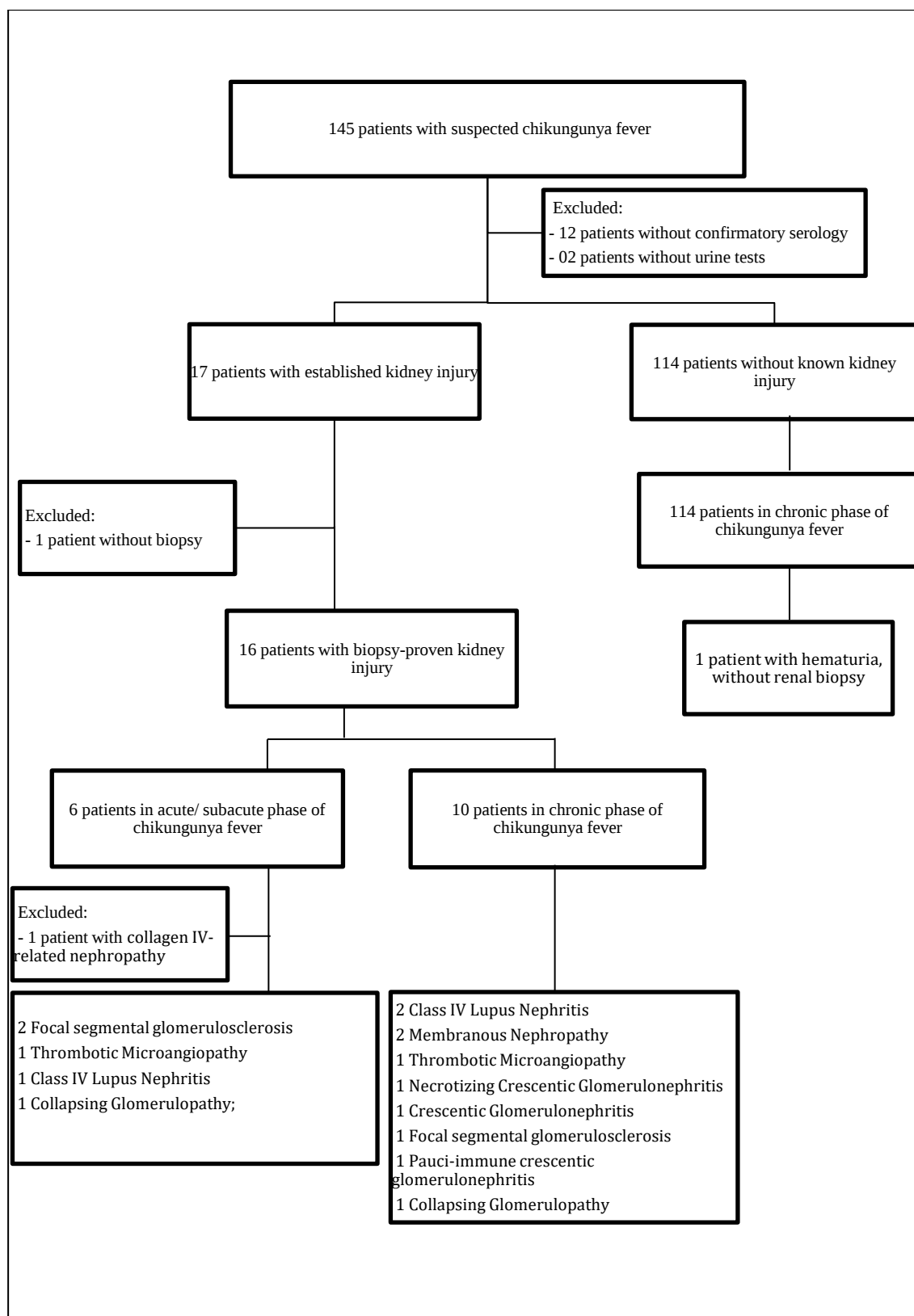
25. Haese NN, Broeckel RM, Hawman DW, et al (2016) Animal Models of Chikungunya Virus Infection and Disease. *J Infect Dis Suppl* 214:S482–S487. doi: 10.1093/infdis/jiw284

26. Gupta A, Quigg RJ (2015) Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:343–351. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.003

27. Alcendor DJ (2017) Zika virus infection of the human glomerular cells: Implications for viral reservoirs and renal pathogenesis. *J Infect Dis* 216:162–171. doi: 10.1093/infdis/jix171

28. Araújo SDA, Macedo E Cordeiro T, Belisário AR, et al (2019) First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: Dengue and Zika virus infection. *Clin Kidney J* 12:355–361. doi: 10.1093/ckj/sfy104

397 **Figure 1. Study flowchart**



398

399

Table 1. Clinical and laboratory data of patients with biopsy-proven kidney injury associated with chikungunya fever

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Age (years), Sex	19, M	32, F	14, M	13, M	59, M	19, F	10, F	36, M	41, M	45, F	42, F	38, F	17, F	41, F	18, F
ΔT (months)	02	05	04	05	06	06	05	04	0.5	02	0.5	08	24	12	03
Creatinine (mg/dl)	22.3	5.7	8.4	5.4	1.1	1.0	6.3	1.1	0.2	0.8	1.0	0.6	2.0	5.4	1.2
Proteinuria (g/24h)	0.30	6.36	2.20	5.45	4.30	0.15	2.07	3.90	0.25	3.90	5.0	11.8	0.30	14.0	2.5
Albumin (g/L)	3.5	2.3	3.2	1.6	1.3	3.0	3.1	1.8	..	2.1	2.8	2.7	4.1	1.8	2.7
Hematuria	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive
Serology	IgM	IgM/IgG	IgG	IgG	IgM	IgG	IgG	IgG	IgM/IgG	IgM/IgG	IgG	IgG	IgG	IgG	IgG
Associated diseases	No	No	No	No	No	No	No	HIV	No	No	No	No	No	No	No
ANA / ANCA / Anti-DNA	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	ANA +	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	pANCA+	Negative	Negative
Complement	Normal	Low C3/C4	Normal	Low C3/C4	Normal	Low C3/C4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Low C3	Normal	Normal	Normal
ASLO	800	Negative	400	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	..	Negative	..	..	..	..
Symptoms	Arthralgia articular edema	F/A	F/A rash headache itching	F/A	F/A	F/A, rash headache	F/A headache rash pruritus	F/A	F/A abdominal pain	F/A F/A myalgia	F/A Rash Myalgia	F/A	F/A	F/A	F/A
Edema	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
HT	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Follow-up															
Time (months)	14	08	12	13	06	4	12	05	3	8	48	46	48	22	36
Proteinuria (g/24h)	0.17	0.25	NA*	0.39	6.52	..	NA*	5.51	0.16	5.6	0.42	6.5	0.15	0.73	0.45
Creatinine (mg/dl)	2.0	2.83	12.26	0.66	1.37	0.74	11.0	0.77	0.9	2.0	0.96	1.2	0.8	2.9	1.5
Hematuria	Negative	Positive	NA*	Positive	Positive	..	NA*	Negative	Negative	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative

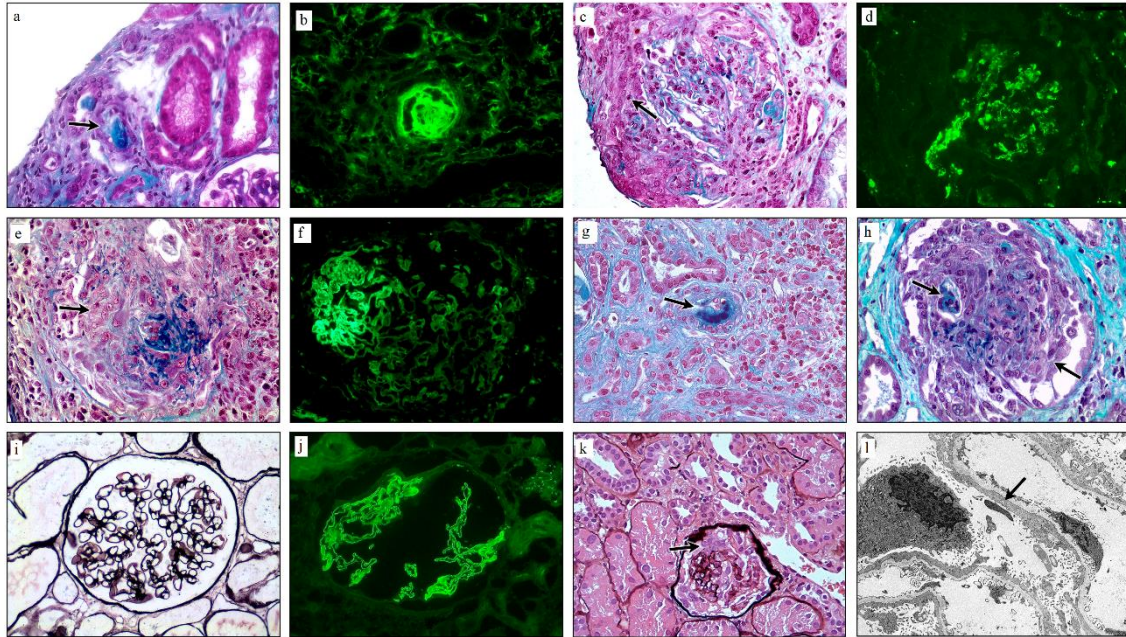
Sex: M (male) / F (female); ΔT: time until kidney injury; ANA: antinuclear antibody; F/A: fever/arthralgia; HT: hypertension. *Not applicable due to anuria; Reference values: ASLO < 200 IU/mL; creatinine 0.4 to 1.4 mg/dL; Proteinuria < 150 mg/24h; Albumin 3.5-4.5g/L; Hematuria > 5/fields.

Table 2. Renal biopsy histopathological findings of patients with biopsy-proven kidney injury associated with chikungunya

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Diagnosis	TMA	LN IV	TMA	NCGN	MN	LN IV	CGN	MN	LN III/IV	CG	FSGS	FSGS	Pauci	CG	FSGS
Optical microscopy															
Sampled glomeruli	09	06	22	18	10	08	43	14	00	29	12	36	13	11	11
Sclerosed glomeruli	0	02	19	0	0	0	15	03	0	0	02	0	2	0	0
Crescents (C/F)	0 / 0	04 / 0	02 / 19	22 / 06	0 / 0	0 / 0	12 / 15	0 / 0	..	0 / 0	0 / 0	0 / 0	11 / 13	0 / 0	0 / 0
Fibrinoid necrosis	0	01	0	26	0	0	0	0	..	0	0	0	11	0	0
Proliferation	0	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	..	No	No	0	0	0	0
Leukocyte infiltration	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	..	No	No	No	0	0	0
IFTA	Mild	Mild	Severe	Mild	Mild	Mild	Severe	Mild	..	Mild	Mild	Mild	Mild	Severe	Mild
Blood Vessels	Thrombi	Normal	Thrombi	FT	Normal	Normal	Normal	Normal	..	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Immunofluorescence															
Immunofluorescence staining	IgM/C3/F	IgG/IgA/ IgM/C3/ C1q/KL	IgG/IgA/ IgM/C3/ C1q/KL	IgG/IgA/ IgM/C1q/ C3/KL/F	IgG/C3/ K/L	IgG/IgA/ IgM/C3/ C1q	Negative	IgG/C3/ KL	IgG/IgA/ IgM/C3/C 1q/KL	IgM	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Location of immunofluorescence staining	Blood Vessels	GBM, M	Blood Vessels	GBM, M	GBM	GBM, M	Negative	GBM	GBM, M	M	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Electronic microscopy															
Location of electronic microscopy deposits	Absent	SEnd / M	Absent	SEnd / M	Absent	SEnd / SEp	Absent	Absent	SEnd / SEp / M	Absent	Absent	Absent	..	..	..
Other	..	..	..	Endothelial edema, mesangiolysis	..	Endothelial edema	..	..	..	Fusion and flattening of pedicels	Fusion and flattening of pedicels	Flattening of pedicels	..	..	..

TMA: Thrombotic Microangiopathy; LN: Lupus nephritis; MN: membranous nephropathy; NCGN: Idiopathic Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis; CGN: Crescentic Glomerulonephritis; CG: Collapsing Glomerulopathy; FSGC: Focal segmental glomerulosclerosis. Pauci: Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis; IFTA: Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy; Crescents (C/F): Cellular/fibrous crescents; Proliferation: Endocapillary proliferation; FT: Fibroelastic Thickening; F: Fibrinogen; KL: Kappa and Lambda. GBM: glomerular basement membrane; Send: subendothelial; M: mesangial; SEp: subepithelial.

Figure 2. Kidney histopathological findings of 11 patients with CHIKV infection



1. Thrombotic Microangiopathy (Patient 1): a) Occlusive arteriolar thrombi (arrow, Masson's trichrome stain); b) Arteriolar fibrinogen immunofluorescence staining.
2. Class IV Lupus Nephritis (Patient 2): c) Proliferative glomerulonephritis with circumferential crescents (arrow, Masson's trichrome stain); d) Strong positivity with C1q immunofluorescence.
3. Necrotizing crescentic glomerulonephritis (Patient 4): e) Destructive fibrinoid necrosis and cellular crescent (arrow, Masson's trichrome stain); f) Strong segmental fibrinogen staining was noted in glomeruli.
4. Thrombotic Microangiopathy and Necrotizing crescentic glomerulonephritis (Patient 3): g) Intraluminal fibrin thrombi (arrow, Masson's trichrome stain); h) Crescent and fibrinoid deposits (arrow, Masson's trichrome stain).
5. Stage I Membranous Nephropathy (Patient 5): i) Normal appearance on silver stain; j) Diffuse and strong, finely granular pattern, uniformly distributed (pseudolinear) in the glomerular capillary walls with IgG (immunofluorescence).
6. Collapsing glomerulopathy (Patient 10): k) Pseudo-crescents: Hypertrophy and hyperplasia of overlying podocytes cells (Silver stain); l) Ultrastructural analysis showed diffuse effacement of podocytes (arrow). Original magnifications: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k 400x; l, 4,000x.

Table 3. Clinical and epidemiological characteristics of patients followed by post-CHIK chronic manifestations at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco

Characteristics	N = 114
Age, years (mean $\pm$ SD)	56.2 $\pm$ 11.0
Sex, female% / male%	91.2 / 8.8
Race, N (%)	
White	45 (39.5)
Non-white	58 (50.9)
Afrodescendant	11 (9.6)
Diagnosis time, months (mean $\pm$ SD)	35.6 $\pm$ 6.7
Initial symptoms, N (%)	114 (100)
Fever	110 (96.5)
Arthralgia/arthritis	114 (100)
Other	72 (63.2)
Symptoms at evaluation, N (%)	114 (100)
Fever	0 (0)
Arthralgia/arthritis	107 (93.8)
Other	12 (10.5)
Comorbidities, N (%)	71 (62.3)
HT	58 (81.7)
DM	21 (29.6)
CKD	3 (4.2)
Other	35 (49.3)

HT: hypertension; DM: diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease (due to chronic pyelonephritis and diabetic nephropathy)

APÊNDICE D – Versão do artigo 2 publicado em inglês

Long-term persistence of serum-specific anti-chikungunya IgM antibody – A case series of Brazilian patients

Costa DMN et al. - Long-term chikungunya IgM antibodies

Denise Maria do Nascimento Costa^[1], Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho^{[2],[3]}, Pedro Alves da Cruz Gouveia^[1], Luan Araújo Bezerra^[2], Claudia Diniz Lopes Marques^[1], Angela Luzia Branco Pinto Duarte^[1], Lucila Maria Valente^[1], and Vera Magalhães^[1]

[1]. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

[2]. Departamento de Virologia, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

[3]. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Corresponding author: Denise Maria do Nascimento Costa.

e-mail: denisecosta_81@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7306-7044>

Received 6 January 2021

Accepted 26 February 2021

ABSTRACT

The persistence of serum-specific IgM-chikungunya antibodies (CHIKV-IgM) can vary after chikungunya fever (CHIK) infection. However, the factors related to its production are not yet known. We described a case series drawn up from data collected from 57 patients between 12 and 36 months after the acute phase of CHIK infection in Northeastern Brazil. CHIKV-IgM was detectable in 7/57 (12.3%) patients after 28.3 months of infection. No frequency differences in chronic musculoskeletal manifestations and underlying conditions were detected between patients with or without CHIKV-IgM. CHIKV-IgM was detected for up to 35 months in Brazilian patients after CHIK infection.

Keywords: Chikungunya fever. immunoglobulin M. arthritis.

INTRODUCTION

Chikungunya virus (CHIKV) is an alphavirus of the *Togaviridae* family, transmitted by *Aedes* mosquitoes and causes chikungunya fever (CHIK)¹. Although it was first described in 1952, CHIKV was first observed in Brazil in 2014, and during the subsequent epidemic, more than 400.000 cases were reported^{1,2}. In Northeastern Brazil, the state of Pernambuco recorded a higher number of deaths and an incidence rate almost four times higher than the rest of the country². This disparity has raised questions regarding the course of CHIK in our intensely admixed population³.

It is known that in the viremia phase, CHIKV causes B -cell activation and early production of immunoglobulins, with the detection of serum-specific anti-chikungunya IgM antibodies (CHIKV-IgM) expected from the onset of infection until approximately three months after infection⁴. Studies conducted in different regions of the world have demonstrated that the persistence of CHIKV-IgM may be quite variable. However, most studies have been limited to a period of up to 18 months after infection, and none have included Brazilian patients⁴⁻¹⁰.

Although this antibody does not present an established pathogenic mechanism, it has been questioned whether there is a relationship between the serum persistence of this immunoglobulin and chronic joint symptoms in CHIK^{11,12}. Notably, the reason that some patients develop chronic arthralgia is poorly understood. Chronic forms of CHIK occur in approximately 10–60% of patients and may cause persistent, severe disability, which significantly decreases quality of life¹. Some authors have controversially suggested that the chronicity of CHIK symptoms may be related to the presence of pre-existent comorbidities^{13,14}. Thus, this case series aimed to identify the frequency of detectable serum CHIKV-IgM in patients with chronic symptoms from 12 to 36 months after CHIKV infection in a Brazilian university hospital, describing the chronic musculoskeletal manifestations and previous comorbidities of those with positive antibodies.

CASE REPORT

From December 2018 to July 2019, a case series was prepared from data collected from 57 patients diagnosed with CHIK, who were previously evaluated in a cross-sectional study, between 12 and 36 months after the acute phase of infection. These patients were followed-up in a specific outpatient clinic for people with chronic symptoms after CHIK infection at the Hospital das Clínicas at the Universidade Federal de Pernambuco, Northeastern Brazil. A diagnosis of CHIK was established based on clinical and epidemiological criteria and confirmed

by the detection of serum CHIKV-IgM or IgG by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The study was approved by the local ethics committee, and consent forms were obtained from all patients before inclusion in the study.

At the time of the evaluation, blood samples were collected and tested for CHIKV-IgM using a commercially available qualitative ELISA, following the manufacturer's instructions (anti-chikungunya virus IIFT; Euroimmun, Germany). All patients underwent clinical examinations by experienced rheumatologists. We compared the frequency of chronic musculoskeletal manifestations and comorbidities in the two groups of patients: CHIKV-IgM-positive and CHIKV-IgM-negative. Data were analyzed using SPSS software and Fisher's exact test. The significance level was set at p 0.05.

Between 12 and 36 months after CHIK acute infection, seven of 57 patients (12.3%) presented detectable CHIKV-IgM with a median time of 28.3 months (range, 15–35 months). Six of seven patients (86%) who presented with positive CHIKV-IgM reported persistent musculoskeletal symptoms. All these patients displayed joint pain, and two experienced persistent arthritis. The descriptive characteristics of the patients with persistent detectable CHIKV-IgM are shown in **Table 1**.

TABLE 1: Characteristics of patients with long-term detectable serum-specific IgM-chikungunya antibodies (CHIKV-IgM) at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Patients	Demographics ¹	Comorbidities ²	Symptoms in acute phase	Persistent joint pain	Time since acute infection (months)
1	63y, M, White	MG, HTN	Fever/joint pain	Yes	15
2	50y, F, Nonwhite	HTN, DM	Fever/joint pain/rash	No	23
3	60y, F, Nonwhite	HTN, DM	Fever/joint pain	Yes	24
4	69y, F, Nonwhite	HTN	Joint pain/rash	Yes	32
5	51y, F, Nonwhite	-	Fever/joint pain/rash	Yes	32
6	44y, F, Nonwhite	HTN	Fever/joint pain/rash	Yes	34
7	39y, F, White	-	Fever/joint pain	Yes	35

¹, Age (years); Sex (M=male, F=female), race; ², MG: membranous glomerulopathy; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus.

Patients positive for CHIKV-IgM were compared to those without detectable antibodies with respect to the presence of chronic musculoskeletal manifestations and underlying previous disease. The descriptive characteristics of the patients are presented in **Table 2**. Most of the 57 patients were female (86%), with a mean age of 52.2 years (SD, 11.4). The mean period since CHIK diagnosis was 31.8 months (SD, 5.7). Approximately 53% of the patients presented with underlying conditions, mainly hypertension and diabetes. In this sample, no differences were

detected between the groups with positive or negative CHIKV-IgM in terms of the frequency of patients with persistent chronic musculoskeletal symptoms ($86\% \times 82\%$, $p = 0.76$) or the presence of previous underlying chronic conditions ($71\% \times 50\%$, $p = 0.25$) (**Table 2**).

TABLE 2: Characteristics of 57 patients with persistent Chikungunya fever (CHIK) for more than 12 months, monitored at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Characteristics ¹	All patients (N = 57)	CHIKV-IgM positive (N=7)	CHIKV-IgM negative (N=50)
Age, years²	52.2 (11.4)	53.7 (10.7)	52.0 (11.6)
Sex			
Female, N (%)	49 (86%)	6 (85.7%)	43 (86.0%)
Male, N (%)	8 (14%)	1 (14.3%)	7 (14.0%)
Race			
White, N (%)	17 (29.8%)	1 (14.3%)	16 (32.0%)
Nonwhite, N (%)	40 (70.2%)	6 (86.7%)	34 (68.0%)
Time (in months) of CHIKV-IgM assessment after CHIK acute phase²	31.8 (5.7)	28.3 (7.7)	32.3 (5.3)
Comorbidities, N (%)	30 (52.6%)	5 (71.4%)	25 (50.0%)
Hypertension, N (%)	24 (42.1%)	5 (71.4%)	19 (38.0%)
Diabetes mellitus, N (%)	10 (17.5%)	2 (28.6%)	8 (16.0%)
Hypothyroidism, N (%)	5 (8.8%)	0 (0.0%)	5 (10.0%)
Persistent chronic musculoskeletal symptoms, N (%)	47 (82.4%)	6 (85.7%)	41 (82.0%)

¹, p-value>0.05 was established for all characteristics; ², mean (SD)

CHIK: chikungunya fever; CHIKV-IgM: serum-specific IgM-chikungunya antibodies.

DISCUSSION

CHIK was first observed in Brazil in the Northern and Northeastern regions. Northeastern Brazil was severely affected by the epidemic, and it was necessary to establish a specific outpatient clinic for CHIK at the Hospital das Clínicas at the Universidade Federal de Pernambuco due to the high frequency of chronic manifestations. This led us to assess whether the long-term progression of CHIK in Brazilian patients was different from that in patients from other affected countries. Herein, we present the serological and clinical data of patients with long-term detectable CHIKV-IgM followed in a specific outpatient clinic for people with chronic symptoms after CHIK in Northeastern Brazil.

According to initial studies, after CHIKV infection, there is a progressive reduction in the production of CHIKV-IgM, which was detected in 76.2% of patients between two and six months, 69.8% between seven and 12 months, and 55.5% between 13 and 18 months after the acute phase⁴. Subsequent studies carried out in different regions of the world have demonstrated that CHIKV-IgM production may vary according to the time lapse between acute infection and the assessed population (**Table 3**). In Africa, CHIKV-IgM could be detected in up to 51% of patients approximately one year after CHIK, while Italy reported lower

percentages of detectable antibodies, ranging from 13% to 17%, after a similar period⁶⁻⁸. In this study, we observed a frequency of CHIKV-IgM positivity comparable to that in Italian studies (12%), although with assessments performed at different periods.

TABLE 3: Persistence of serum-specific IgM-chikungunya antibodies (CHIKV-IgM) in studies according to the time elapsed after chikungunya fever and the country of evaluation.

Author, year	Country	Time (months) ¹	CHIKV-IgM+ patients/total (%)
Grivard et al., 2007 [4]	Ilhas Reunion	13 - 18	25/45 (55.5)
Chopra et al., 2008 [10]	India	3 - 6	19/30 (63)
Oliver et al., 2009 [5]	France	13	2/18 (11.1)
Demanou et al., 2010 [6]	Cameroon	12	54/105 (51.4)
Moro et al., 2012 [7]	Italy	12 - 13	30/227 (13.2)
Pierro et al., 2015 [8]	Italy	12 - 13	23/133 (17.3)
Chelluboina et al., 2019 [9]	India	12	4/21 (19)

¹time elapsed after chikungunya fever; CHIKV-IgM: serum-specific IgM-chikungunya antibodies.

It is plausible to accept that the difference observed in the present study may only be related to the time elapsed since the acute phase of CHIK as our assessment occurred after a mean interval of 28 months, which is longer than the intervals in previous studies. Furthermore, a commercially available ELISA kit was used in the present study; this may have reduced the sensitivity for detecting such antibodies¹. We may also speculate that the long-term production of CHIKV-IgM could be related to the CHIKV genotype, host genetic factors, or epigenetic factors related to the environment, in addition to possible continuous antigenic stimulation.

Whether the persistence of CHIKV-IgM in the chronic phase of CHIK is related to a possible pathogenic role has not yet been fully established. Studies that only assessed individuals with persistent joint pain in the chronic phase of CHIK have demonstrated detectable CHIKV-IgM in around 63% after six months and in 11-19% after one year^{5,9,10}. CHIKV-IgM was also detected in patients who had destructive arthritis up to three years after CHIKV infection, corroborating the hypothesis that it is persistently produced due to the maintenance of a tissue reservoir in the host^{10,12,15}. Although our small sample size does not allow definitive conclusions, our results are similar to those of other studies that did not report a correlation between the presence of CHIKV-IgM and chronic joint manifestations of CHIK. For example, Moro and Borgherini detected CHIKV-IgM in 40% of patients up to 18.7 months after infection, with no association with persistent arthralgia^{7,11}.

In addition, some studies have controversially reported that the severity of CHIK, as well as the chronicity of symptoms, may be related to the presence of comorbidities, such as hypertension and diabetes^{13,14}. However, no studies have assessed whether the presence of these comorbidities affects the duration of IgM production. In our study, the frequency of underlying

previous conditions did not differ between patients with positive and negative CHIKV-IgM, which may suggest that the presence of comorbidities is not related to the persistent production of these antibodies in the long-term.

In summary, in contrast to most studies that have analyzed patients up to 12-18 months post-CHIKV infection, this case series detected CHIKV-IgM for up to 35 months in 12.3% of Brazilian patients. The presence of persistent joint symptoms and underlying conditions did not seem to be associated with the long-term production of CHIKV-IgM in this sample, although further investigations are required to validate these observations. This study has indicated that a positive serological test for CHIK-IgM alone should not define the diagnosis of a recent disease.

Acknowledgments

We thanks to the institution that provided technical support for the development of this study.

Authors' contribution

DMNC: Conception and design of the study, Acquisition of data, Drafting the article; **MRCDC:** Conception and design of the study, Acquisition of data; Final approval of the version to be submitted; **PACG:** Analysis and interpretation of data, Drafting the article; **LAB:** Acquisition of data; Analysis and interpretation of data; **CDLM:** Conception and design of the study, Acquisition of data; Final approval of the version to be submitted; **ALBPD:** Conception and design of the study, Acquisition of data; Final approval of the version to be submitted; **LMV:** Conception and design of the study, Acquisition of data; Final approval of the version to be submitted; **VMS:** Conception and design of the study, acquisition of data; Final approval of the version to be submitted;

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Support

None.

Orcid

Denise Maria do Nascimento Costa:0000-0001-7306-7044

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho:0000-0002-5671-5756

Pedro Alves da Cruz Gouveia:0000-0002-7708-5132

Luan Araújo Bezerra:0000-0002-1502-8730

Claudia Diniz Lopes Marques:0000-0002-3333-2621

Angela Luzia Branco Pinto Duarte:0000-0001-6434-9939

Lucila Maria Valente:0000-0003-2908-4212

Vera Magalhães da Silveira:0000-0003-3495-0234

References

1. Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015;64:144-52.
2. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. *Bol Epidemiológico.* 2016;47(3):1-10.
3. Coelho AV, Moura RR, Cavalcanti CA, Guimarães RL, Sandrin-Garcia P, Crovella S, et al. A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):2876-84.
4. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol.* 2007;55(10):490-4.
5. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(2):1-10.
6. Demanou M, Antonio-Nkondjio C, Ngapana E, Rousset D, Paupy C, Manuguerra JC, et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. *BMC Res Notes.* 2010;3(1):128.
7. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F A, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *J Infect.* 2012;65(2):165-72.
8. Pierro A, Rossini G, Gaibani P, Finarelli AC, Moro ML, Landini MP, et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New microbes new Infect.* 2015;7:23-5.
9. Chelluboina S, Robin S, Aswathyraj S, Arunkumar G. Persistence of antibody response in chikungunya. *VirusDisease.* 2019;30(3):469-73.
10. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2921-2.
11. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):469-75.

12. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 2009;9(1):200.
13. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):484-95.
14. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-41.
15. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 2010;120(3):894-906.

APÊNDICE E – Versão do artigo 3 enviado para publicação em inglês**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHIKUNGUNYA VIRUS AND THE KIDNEYS. A SCOPING REVIEW.**

Denise Maria do Nascimento Costa¹; Pedro Alves da Cruz Gouveia²; Gyl Eanes de Barros Silva³; Gisele Vajgel¹; Maria Alina Gomes de Mattos Cavalcante¹; Camila Barbosa Lyra de Oliveira¹; Lucila Maria Valente¹; Vera Magalhães da Silveira⁶

¹ Nephrology Division. Federal University of Pernambuco. Recife, Brazil.

² Internal Medicine Division. Federal University of Pernambuco. Recife, Brazil.

³ Pathology Division. Federal University of Maranhão. São Luiz, Brazil.

⁴ Nephrology Division. University of São Paulo School of Medicine. São Paulo, Brazil

⁵ Nephrology and Dialysis Center. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, Brazil

⁶ Department of Tropical Medicine. Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil.

Keywords: Chikungunya fever; Acute kidney disease; Chronic kidney disease.

Corresponding author: Denise Maria do Nascimento Costa

Nephrology Department. Universidade Federal de Pernambuco - Hospital das Clínicas.

E-mail: denisecosta_81@yahoo.com

ORCID:0000-0001-7306-7044

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding statement

None

Conflict of interest disclosure

Authors have no conflict of interest.

Ethics approval statement

Not applicable

Patient consent statement

Not applicable

Permission to reproduce material from other sources

Not applicable

SUMMARY

Several atypical forms of chikungunya fever (CHIK) have been described, including neurological, cardiac and renal involvement. These forms may be related to high morbidity and mortality rates. This scoping review, based on the PubMed, Scopus,

and WOS databases, aims to identify and summarize all the available evidence regarding the clinical and histopathological presentations and risk factors associated with kidney injury related to CHIK, as well as the impact that kidney disease causes for infected patients. From an initial 995 references, 29 papers were selected after applying defined inclusion criteria. Data on the association between kidney injury and CHIK are scarce, with studies conducted only in the acute phase of the disease, lacking further characterization. The incidence of kidney injury in hospitalized patients, using the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria, varies from 21% to 45%, being higher among patients with atypical and severe manifestations. Although acute kidney injury seems not to be related to viremia, it may be related to higher mortality. Few studies describe the renal histopathological changes in the acute phase of CHIK, with prevalent findings of acute interstitial nephritis with mononuclear infiltrate, glomerular congestion and nephrosclerosis. No studies have assessed the kidney function of patients in the subacute and chronic phases of CHIK. Additionally, individuals with comorbidities, including chronic kidney disease, may be among those with a greater chance of presenting worse outcomes when affected by CHIK. The results described herein may contribute to a better understanding of the relationship between the kidneys and chikungunya virus.

INTRODUCTION

The chikungunya virus (CHIKV) was first isolated in Tanzania in 1952. Its name means “those who bend” in the Makonde language, in reference to the stooped appearance of those who suffer from severe arthralgia.(LUMSDEN, 1955b; ROBINSON, 1955) It

was only after epidemic outbreaks with the occurrence of atypical manifestations in India and in some parts of Asia in 2005 and 2007, that new interest was aroused in the study of chikungunya fever (CHIK). At the same time, in France and northern Italy, around 250 autochthonous cases were registered and, in 2013, the first case of local transmission in the Americas was reported.(KUCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012; LEPARC-GOFFART et al., 2014)

CHIKV is an arbovirus (arthropod-borne virus) that belongs to the *Togaviridae* family, of the *Alphavirus* genus.(SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012) Its replication and transmission occur through *Aedes aegypti* arthropods, with a wide distribution in tropical and subtropical regions, and *Aedes albopictus*, and has the capacity to spread in temperate regions of the United States and Europe.(KAMAL ID et al., 2018; SUHRBIER; JAFFAR-BANDJEE; GASQUE, 2012)

The main signs and symptoms of the acute phase are high fever and severe joint pain, which tend to resolve within one to two weeks. In this phase, several atypical manifestations have been described, especially in epidemic periods.(ECONOMOPOULOU et al., 2009) For reasons that are not yet fully understood, some individuals progress to the subacute and chronic phase, in which symptoms may persist from months through years.(VIJAYAN; SUKUMARAN, 2016) Some studies have suggested that chronic symptoms may result from viral persistence in lymphoid tissues, muscles, liver, spleen, and synovial tissue, which are responsible for maintaining viremia and/or continuous antigenic stimulation.(BURT et al., 2017; HAESE et al., 2016b; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010)

Although rheumatologic complaints are the most common and most widely studied, atypical manifestations of CHIK may also be associated with significant morbidity and higher mortality rates. Among the atypical forms, neurological, cardiac,

dermatological, vascular, renal and other involvements have been described. This scoping review has been conducted in order to identify and characterize the global evidence from published studies on the relationship between kidney disease and CHIK. The product of this scoping review brings together data and knowledge gaps regarding the clinical presentation and risk factors associated with CHIK-related kidney injury, as well as the impact that kidney disease has on patients with CHIK.

METHODOLOGY

We have followed the general framework outlined by Arksey and O'Malley, which includes: 1) establishing a research question, 2) conducting a stringent literature search, 3) relevant screening of captured articles, 4) characterizing all relevant articles, and 5) collating and summarizing results from the extracted data.

Study protocol and eligibility criteria

This study was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). PICOS criteria were defined as: patients - adult patients diagnosed with chikungunya fever; outcomes – acute kidney injury (AKI), renal replacement therapy (RRT), kidney disease; studies - observational studies, published until 12 Feb 2021.

Studies were included if they reported (1) the method for diagnosing chikungunya fever, and (2) the identification of AKI or chronic kidney disease (CKD) or kidney transplantation or serum creatinine levels. The exclusion criteria included: (1) studies conducted exclusively with children, or pregnant and postpartum patients; (2) case reports and review articles; (3) studies written in languages other than English.

Search strategy and data selection

The two main research questions of this review were: “What is the current state of knowledge regarding the association of kidney injury associated with chikungunya fever, its frequency, presentation, risk factors and impact on the evolution of the disease?” and “How does pre-existing kidney disease impact the evolution of patients with chikungunya fever?”.

We systematically searched PubMed, SCOPUS and Web of Science databases with the search terms (“Chikungunya” OR “Chikungunya fever” OR “Chikungunya virus”) AND (“Acute Kidney Injury” OR “Kidney” OR “Nephrology” OR “Renal Disease” OR “Nephropathy” OR “Renal” OR “Clinical Characteristics” OR “Clinical Features” OR “Severe sepsis” OR “Renal replacement therapy” OR “Organ failures” OR “Renal failure” OR “Renal disorder” OR “Severe forms” OR “Severe form” OR “Severe case” OR “Severe cases” OR “Emerging forms”). The choice of articles was based on (1) clear specification and definition of the study population; (2) the uniform application of prespecified inclusion and exclusion criteria for all participants, and (3) clearly defined, valid, reliable outcome measures, implemented consistently across all study participants.

RESULTS

Data on the association between CHIK and kidney injury are scarce, with studies being conducted only in the acute phase of the disease. At this stage, the prevalence of kidney injury is variable and needs to be better characterized. In the subacute and chronic phases of CHIK, there are no studies that assess the kidney function of patients who persist with symptoms.

ACUTE KIDNEY INJURY ASSOCIATED WITH CHIKUNGUNYA FEVER

Characteristics of the frequency and laboratory changes of acute kidney injury associated with chikungunya fever

Cross-sectional studies conducted in different regions of the world have indicated that the incidence of renal manifestations resulting from CHIK in the acute phase may be extremely variable depending on the population assessed, and needs to be better characterized (Table 1). Considering that AKI is an atypical manifestation of CHIK, most studies were performed with hospitalized patients, with or without severe manifestations. The first studies that assessed hospitalized patients detected kidney disease in 5.7% (seven of 123 critically ill patients) and kidney failure in 0.6% (two of 316 patients), in the Reunion and Mayotte Islands, respectively.(RENAULT et al., 2005; SISSOKO et al., 2008) Among patients hospitalized in intensive care, the incidence of AKI reached 79% in a study by Lemant et al. 2008, whereby nine out of 33 patients required RRT.(LEMANT et al., 2008) However, in these studies, the definitions used for kidney injury or failure were not described.

Later studies described the incidence of AKI associated with CHIK among hospitalized patients, using more objective definitions, as per the KDIGO guideline.(KDIGO, 2012) In French Guiana, defining AKI as KDIGO stage 2, five of the 96 hospitalized adults presented renal manifestations, representing 5.2% of the total number of patients and 18% among those with severe and atypical forms. One patient presented with CKD as a previous comorbidity.(BONIFAY et al., 2018) Perti et al. assessed the frequency of AKI according to the KDIGO stages among patients from

Puerto Rico and the United States. AKI was detected in 33 of 153 patients (21.6%), with 69.7% KDIGO stage 1, 18.2% KDIGO stage 2 and 12.1% KDIGO stage 3. Of these, 28 patients presented previous CKD.(PERTI et al., 2016) Mesquita et al., also classified 25 patients with AKI among 55 CHIK hospitalized patients according to the KDIGO stages, detecting stage 1 in 60%, stage 2 in 4% and stage 3 in 36%.(MESQUITA et al., 2021)

Kidney injury was also assessed in studies that included only patients with atypical manifestations of CHIK. In two hospitals in India, for example, among 99 patients with neurological manifestations, changes in kidney function were detected in 49 (49.5%), which was the most frequent atypical manifestation in one of the centers assessed. When excluding patients who presented only neurological syndromes, 71% of the patients presented with kidney injury.(TANDALE et al., 2009) In the same year, a large sample of 610 patients with atypical manifestations of acute CHIK was assessed after an epidemic in the Reunion Islands, of which 76 (12%) presented pre-existing kidney diseases (described as CKD, nephropathies and kidney transplantation). One hundred and twenty (19.7%) patients presented pre-kidney injury, with 41 cases of exacerbated pre-existing kidney diseases. Hematuria, an unusual finding in pre-kidney injury, was described in 1% of the cases.(ECONOMOPOULOU et al., 2009) In the Martinique and Guadeloupe Islands, among 674 patients hospitalized with atypical cases, the incidence of AKI was 26%. Considering only patients with severe forms of CHIK, kidney failure was detected in 36% of 354 patients and in 55.4% of 74 patients who died.(DORLÉANS et al., 2018) These studies, however, were not conducted with the specific objective of characterizing the kidney injury associated with CHIK, but rather describing the occurrence of several atypical manifestations of the disease. Probably for this reason, there are limitations regarding the definitions of AKI used, as well as the laboratory findings reported in the affected patients.

Few authors described laboratory findings related to kidney function in patients with CHIK. Koeltz et al., in French Polynesia, detected kidney failure in 47% of the 64 patients admitted to intensive care for CHIK, 15 of whom presented a history of CKD. The median serum creatinine level was 1.5 mg/dl (IQR 0.89 - 2.08) and all 30 patients required RRT.(KOELTZ; LASTERE; JEAN-BAPTISTE, 2014) In the Martinique and Guadeloupe Islands, Crosby et al. (2016) assessed 65 patients also in intensive care. The median serum creatinine level on admission was 1.6 mg/dl (IQR 0.96 – 4.2), and 13 patients had previously been diagnosed with CKD. Twenty-seven (41%) patients presented kidney failure and 31% required RRT.(CROSBY et al., 2016) Furthermore, when comparing the serum creatinine levels of young and older people aged over 65 years on hospital admission, Godaert et al. observed no significant difference (1.34 x 1.2 mg/dl; $p = 0.26$). (GODAERT et al., 2017)

Indeed, the higher frequency of AKI associated with CHIK seems to be related to the atypical and severe presentations of the infection. For example, among patients who require hospitalization, there is a higher incidence of AKI, defined as creatinine levels higher than 1.36 mg/dl, when compared to non-hospitalized patients (36.1 x 13.3%, $p = 0.002$). (BORGHERINI et al., 2007) Furthermore, among hospitalized patients, disease severity is also associated with a higher frequency of AKI. This observation was confirmed by Rollé et al., who assessed 110 patients according to the occurrence of severe manifestations, sepsis and septic shock resulting from CHIK, in a study conducted in the Guadeloupe Islands. Patients with severe CHIK were more likely to present impaired kidney function on hospital admission (50% x 19%, $p = 0.001$) and kidney failure during the course of the disease (36% x 0%, $p < 0.001$), compared to those with non-severe CHIK. Severe sepsis or septic shock was also associated with a higher frequency of AKI on hospital admission (71% x 19%, $p < 0.001$) and in the course of the disease (52% x

2%, $p < 0.001$). The median serum creatinine level was higher in the group with severe sepsis on the first day (1.8×1.1 mg/dl; $p = 0.008$) and from the second to the seventh day of hospitalization (2.6×1.1 mg/dl; $p = 0.002$). (ROLLÉ et al., 2016)

On the other hand, viremia alone does not seem to have a direct relationship with the chance of developing AKI. Some authors analyzed clinical and laboratory manifestations of patients with CHIKV infection in the viremic (PCR positive) and post-viremic (PCR negative) phases. In the studies by Bower et al. and Danis-Lozano et al., the authors compared viremic and non-viremic patients, and detected no difference in serum creatinine levels between the two groups. (BOWER et al., 2021; DANIS-LOZANO et al., 2017) Staikowsky et al. compared viremic (180) and non-viremic patients (34) and patients without CHIK (46) and reported a difference in mean creatinine levels only between the group of viremic patients compared to those without CHIK (1.26×1.01 mg/dl; $p < 0.01$). However, 8.3% of the viremic patients presented previous CKD, while none of the non-viremic patients presented this comorbidity. (STAIKOWSKY et al., 2009) Similar results were reported by Nkoghe et al. who detected a significant difference in serum creatinine levels between viremic patients compared to healthy controls in Gabon (1.09×0.8 mg/dl; $p < 0.0001$). (NKOGHE et al., 2012)

Renal histopathological changes in CHIK

Studies on renal histopathological changes in humans are also scarce, and most of them have been conducted post-mortem with patients in the acute phase of CHIK (Table 2). Recently, Colombian authors assessed kidney necropsies of 13 patients with fatal CHIK. The level of patients' mean serum creatinine was 3.5 mg/dl. Histopathological findings revealed 11 cases of acute interstitial nephritis, nine with glomerular congestion / edema, five with acute tubular necrosis and nephrosclerosis, and one case of

membranoproliferative glomerulonephritis. In this study, PCR was not performed with renal tissue.(MERCADO et al., 2018) Later, in addition to describing histopathological findings of glomerulosclerosis (8), arteriosclerosis (7), mononuclear interstitial infiltrate (10), interstitial fibrosis (7) in 11 patients who died from CHIK in the acute phase, Sharp et al. also investigated viral antigens in the renal tissue. In six patients (55%), CHIKV antigen was first detected by immunohistochemistry in vessels, glomeruli, interstitial connective tissue, inflammatory infiltrate, renal tubular epithelium.(SHARP et al., 2020) Although the viral material was detected in the acute phase, thus far there has been no evidence of the persistence of CHIKV or of long-term kidney injury resulting from this infection.

Impact of acute kidney injury on the evolution of chikungunya fever

Considering that organ dysfunctions are generally related to major complications in CHIK, including encephalopathy, respiratory failure, liver, heart and kidney failure, some studies have assessed the impact of kidney failure on the evolution of the disease (Table 3). Economopolou et al., when describing several atypical manifestations of CHIK, assessed the impacts of some acute manifestations and previous conditions on the evolution of the infection, but did not report AKI as a risk factor for greater severity of disease or death.(ECONOMOPOULOU et al., 2009) Similar results were observed by other authors. Freitas et al., assessed 1.310 deaths beyond what was expected in an epidemic period, compared to previous months, and Frutuoso et al., assessed 5.850 deaths from CHIK. In both studies, renal failure was not associated with higher mortality rates in patients with the infection.(FREITAS; DONALISIO; ALARCÓN-ELBAL, 2018; FRUTUOSO et al., 2020)

However, different results to those cited above have been reported by other authors. Gupta et al., when comparing surviving and non-surviving patients after CHIK infection admitted to the intensive care unit, reported significantly higher renal failure and the need for RRT among non-surviving patients (56.5% x 25%; $p < 0.0001$ and 68.18% x 2.63%; $p < 0.0001$, respectively).(GUPTA et al., 2018) Godaert et al., when specifically assessing 385 patients aged over 65, observed kidney failure in 30.4%, and was an independent risk factor for death in this population (HR 3.5; 1.7 - 7.1; $p = 0.0007$).(GODAERT et al., 2018) Perti et al., found an even higher risk of hospitalization among patients with AKI at baseline (RR 1.64; 95%CI 1.33 – 2.04) or in the course of the disease (RR 1.75; 95%CI 1.40 - 2.19), demonstrating that kidney injury may increase morbidity even in younger people.(PERTI et al., 2016) In a recent study, Mesquita et al. reported a greater chance of AKI among non-surviving CHIK patients compared to surviving patients (84.2% x 25%; $p < 0.001$), and this was an independent risk factor for higher mortality (OR 12.06; 95%CI 2.55 - 57.15; $p = 0.002$).(MESQUITA et al., 2021)

EVOLUTION OF CHIKUNGUNYA FEVER IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The impacts that pre-existing illnesses may have on patients who become infected with CHIK remain controversial. The existence of CKD prior to a diagnosis of viral infection is identified as a risk factor for developing severe or atypical forms of the disease, although there is no consensus among the studies (Table 4).

In the study by Economopolou et al., 12% of patients presented with pre-existing CKD and 5% of the 65 deaths were associated with kidney failure. However, the presence of kidney injury prior to infection was not associated with an increase in severe forms or death, unlike underlying respiratory and heart diseases, hypertension, use of NSAIDs,

alcohol abuse and being aged > 85 years.(ECONOMOPOULOU et al., 2009) Likewise , Crosby et al. and Bonifay et al. did not report previous CKD as a risk factor for developing the severe forms of the disease, including neurological manifestations, such as encephalitis, cerebral ischemia, Guillain-Barré and severe sepsis or septic shock.(BONIFAY et al., 2018; CROSBY et al., 2016)

On the other hand, some studies have demonstrated that pre-existing CKD may be a risk factor for a poor outcome in patients infected with CHIKV. In Puerto Rico and the United States, among the risk factors assessed in 148 patients with CHIK, the risk of hospitalization increased 1.5 times with pre-existing CKD, after adjusting for age.(PERTI et al., 2016) Two other studies also reported previous CKD as an independent risk factor for increasing the chance of hospitalization by more than four times (OR 5.60; 95%CI 4.16 - 7.54 and OR 4.56, 95%CI 3.36 - 6.17).(DA SILVA et al., 2018; PINTO et al., 2019).

In addition to the chance of hospitalization, the probability of death among patients with CKD affected by CHIK may also be greater. In northeastern Brazil, among 182.731 reported cases of CHIK, the frequency of pre-existing CKD was significantly higher among the 383 non-surviving patients (5% x 0.4%; $p < 0.0001$), and was related to an increased risk of death, which was 3.14 times higher (95%CI 1.82 - 5.42) in this population.(SILVA JUNIOR et al., 2019) When comparing the evolution of CHIK among patients with and without CKD, a 15-fold higher mortality rate was observed among those with CKD (3% x 0.2%; $p < 0.0001$).(DA SILVA JUNIOR et al., 2018) Simião et al., in 2019, also observed a significantly higher prevalence of death among patients with CKD compared to those without (PR 13.9; 95%CI 7.86 - 24.76; $p < 0.001$), among 245 deceased patients.(SIMIÃO et al., 2019)

Kidney transplantation and CHIK

The effects of CHIKV in kidney transplant patients have also been poorly reported in the literature. In a retrospective analysis of 32 kidney transplant patients from northeastern Brazil, 22% presented with AKI during the acute phase of CHIK infection, with 42.9% KDIGO stage 1, 42.9% KDIGO stage 2 and 14.2% KDIGO stage 3. The use of prednisone, chronic arthralgia, male gender, CKD and being aged over 60 were not risk factors for AKI in these cases. Hospitalization was higher with the presence of AKI, possibly related to diarrhea and dehydration. Creatinine levels increased in a non-sustained manner from 1.15 mg/dl to 1.35 mg/dl ($p < 0.05$) during the acute phase of CHIK, decreasing to 1.2 mg/dl after three months.(TAVARES et al., 2019) Thus, although some patients experience a transient worsening of kidney function, the course of CHIK in general does not appear to be different in renal transplant patients.

DISCUSSION

Our study has aimed to describe current data regarding the relationship between CHIKV infection and acute and chronic kidney disease. The incidence of kidney injury does not seem to be related only to viremia, but to the development of atypical manifestations of the disease and, mostly, severe manifestations and septic shock. Renal manifestations, however, have not yet been fully characterized. Few studies have described renal histopathological changes, with no specific pattern of renal involvement. The presence of CKD prior to infection may be related to a greater chance of hospitalization and death among affected patients. However, among kidney transplant patients, manifestations seem to be limited to transient changes in kidney function.

Preliminary studies raised the hypothesis that CHIKV could present tropism for renal tissue, based on detecting the expression of viral proteins and the ability of the virus to replicate in this tissue of animal models.(CAPSTICK et al., 1962; DAVIS; HODGE; CAMPBELL JR, 1971; IGARASHI, 1970; LAD et al., 1993) Later, this hypothesis was strengthened with studies conducted also in human cells, demonstrating that CHIKV has a binding, infectivity, replication and apoptosis induction capacity in renal cells.(SOURISSEAU et al., 2007; WIKAN et al., 2012)

In humans, the first case of renal impairment related to CHIK was a boy with nephritic syndrome and no joint symptoms, with a positive PCR for CHIKV, suggesting that, in places with high circulation, it should be investigated in patients with glomerulopathies without defined causes.(SOLANKI; ARYA; MAHESHWARI, 2007) The first renal histopathological analysis was performed in a patient with CHIK only after around 10 years. Betancur et al. detected acute tubular necrosis in a patient with systemic lupus erythematosus and catastrophic antiphospholipid antibody syndrome triggered by CHIKV.(BETANCUR et al., 2016) To date, few studies with kidney biopsies have been performed, most with tissue analyzed postmortem. The most frequent renal histopathological findings in the acute phase of CHIK were acute interstitial nephritis with mononuclear infiltrate, glomerular congestion and nephrosclerosis.(AURORE et al., 2021; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020) Despite the identification of viral RNA in renal tissue, no evident cytopathic effect was demonstrated.(AURORE et al., 2021; MERCADO et al., 2018; SHARP et al., 2020) Other forms of renal impairment have also been described, including those related to drug toxicity, muscle damage, rhabdomyolysis, and pre-renal involvement.(CHUNG; CHLEBICKI, 2013; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; HAMID et al., 2018; MAHENDRADAS et al., 2008; NKOGHE et al., 2012; SAM et al., 2010)

The analysis of AKI in the acute phase of CHIK is difficult to assess since most studies do not describe the criteria used for diagnosing and staging AKI.(KDIGO, 2012) Only three studies included in this review used the KDIGO guideline definitions, identifying a prevalence of AKI in hospitalized patients of between 21% and 45%.(BONIFAY et al., 2018; MESQUITA et al., 2021; PERTI et al., 2016) Among patients admitted to ICU, 31% to 47% presented kidney failure and required RRT.(CROSBY et al., 2016; KOELTZ; LASTERE; JEAN-BAPTISTE, 2014)

In this review, it was observed that AKI seems to impact the morbidity and mortality caused by CHIK. There was a greater need for hospitalization in those patients with AKI either at presentation or during the course of the disease,(PERTI et al., 2016) and an association was identified between kidney failure and severe CHIK, severe sepsis and septic shock.(ROLLÉ et al., 2016) The relationship between AKI and mortality in CHIK, on the other hand, presented conflicting data, with some studies indicating a higher mortality rate in patients with kidney failure (GODAERT et al., 2018; GUPTA et al., 2018; MESQUITA et al., 2021) and others not.(ECONOMOPOULOU et al., 2009; FREITAS; DONALISIO; ALARCÓN-ELBAL, 2018; FRUTUOSO et al., 2020)

There are still no conclusive studies regarding the course of the infection in the presence of pre-existing kidney disease. The presence of CKD prior to infection seems to be related to an increased chance of hospitalization (DA SILVA JUNIOR et al., 2018; PERTI et al., 2016; PINTO et al., 2019) and death (DA SILVA JUNIOR et al., 2018; SIMIÃO et al., 2019) in affected patients. However, these findings are not uniform, and some studies have not observed an association between pre-existing CKD and the risk for developing severe forms of the disease or death.(BONIFAY et al., 2018; CROSBY et al., 2016; ECONOMOPOULOU et al., 2009) Thus, there is still no definitive proof as to whether the factors associated with severe outcomes in CHIK result from events that

precede death or from the exacerbation of previous morbid conditions.(CERBINO-NETO et al., 2020)

To date, all studies that have assessed an association between kidney disease and CHIK have been conducted during the acute phase of the infection. However, it is known that after the acute phase of the disease, during which there is wide dissemination of CHIKV in the body, there is evidence that the virus may persist in synovial tissues, joints, muscles and lymphoid tissues, considered to be long-term viral reservoirs.(HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; POO et al., 2014) Given this knowledge, there has been growing concern regarding the impact of this infection on solid organ transplantation, especially after being demonstrated that CHIKV remained in the corneas, sclera, iris, ciliary bodies, and oculomotor muscles of four of 12 donors.(COUDERC et al., 2012) The American Society of Transplant began to advocate that individuals with a positive test for the nucleic acid of CHIKV should be excluded from organ donation.(GROSSI; FISHMAN, 2009) On the other hand, in donors with recent infection in which the symptoms have been resolved and a negative serology achieved, transplantation appears to be safe to the receiver.(MOURA-NETO et al., 2017)

The effects of CHIKV in kidney transplant patients were assessed in a retrospective study that demonstrated a transient worsening of kidney function in 22% of patients in the acute phase of the infection.(TAVARES et al., 2019) In the long term, however, CHIKV infection does not seem to be related to a poor renal outcome or a higher prevalence of chronic manifestations associated with the infection. It is speculated that the use of immunosuppression in these cases may influence the course of the infection, favoring a more benign evolution, which included oral prednisone as one of the pillars in the management of persistent joint pain after CHIK.(BRITO et al., 2016; MARQUES et al., 2017)

While the immune response to CHIKV has been partially explained, there is still much that remains to be clarified. Although it is not known exactly what determines the occurrence of atypical manifestations, these seem to be more common in individuals with little action of interferon regulatory factors, substances that help to block the formation of proteins produced by CHIKV, such as neonates, older people and patients with comorbidities.(GANESAN; DUAN; REID, 2017) In general, the pathogenesis of CHIKV seems to be closely associated with an imbalance of immune mediators necessary for viral defense and immune response mechanisms, which vary in each individual.(BURT et al., 2017)

The specific mechanisms responsible for kidney injury resulting from CHIK are not clear (Figure 2). In general terms, it is known that viral infections may lead to molecular changes through mechanisms such as immune evasion, which involve cell mimicry (with production of viral proteins mimicking those of the host), and hijacking (causing dysregulation of cell homeostasis).(BEACHBOARD; HORNER, 2016; BRUGGEMAN, 2019) The response to infection also depends on the gene-environment interaction, i.e., the genetic susceptibility of the host to the infection and / or to the development of aberrant responses resulting from it, which will determine the individual response to the viral infection.(BRUGGEMAN, 2019; HUNTER, 2005) Thus, kidney injury may result from the expression of aberrant proteins, the formation of immune complexes, direct renal cytopathic effect or underlying conditions triggered by viral infection, such as glomerulopathies and hemolytic-uremic syndrome.(BRUGGEMAN, 2019; ESTOFOLETE et al., 2019; LAI; LAI, 2006) Moreover, complications resulting from the infection or from its treatment, hemodynamic changes and rhabdomyolysis may also cause AKI.(LAI; LAI, 2006) Similar to other viruses, CHIKV, although demonstrating no defined mechanism for kidney injury, is possibly also related to this

complication.(CHUNG; CHLEBICKI, 2013; ELFERT; ABDELWAHED; CHI, 2019; HAMID et al., 2018; LAI; LAI, 2006; MAHENDRADAS et al., 2008; SAM et al., 2010)

In addition to the acute forms of kidney injury, several viral infections may also cause CKD, and are often associated with a continuous antigenic stimulus, leading to the systemic formation of immune complexes that bind to renal structures.(GUPTA; QUIGG, 2015) It is speculated that the chronic manifestations of CHIK also have similar mechanisms: autoimmunity and persistence of the virus or antigenic debris in several organs and tissues considered reservoirs for CHIKV.(BURT et al., 2017; HAESE et al., 2016; HOARAU et al., 2010; LABADIE et al., 2010; OLIVER et al., 2009) However, there are no studies that assess kidney injury markers in patients with CHIK in the chronic phase of infection.

The results of this review should be understood within the context of certain limitations. First, the reported results refer to studies conducted in English and published in the form of a scientific article and are not applicable to studies published in other languages or formats other than those described. Furthermore, we have reduced the possibility of missing relevant articles from keyword search by using several relevant and broad terms together. Second, many studies included in this review described renal manifestations with no clear definition, and use non-uniform definitions of kidney failure and injury, which presents difficulties in comparing them.

CONCLUSION

In conclusion, this scoping review has identified studies that are available in the literature regarding the relationship between CHIK and kidney, providing important published information on this subject, which is still poorly characterized. The results of

this research may be used to reduce the knowledge gap on this subject, by reviewing aspects such as the impacts that CHIK can cause on the kidneys, as well as the course of infection in patients with previous CKD.

REFERENCES

1. Lumsden WH. 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. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(55\)90081-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(55)90081-X)
2. 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. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(55\)90080-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(55)90080-8)
3. Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):325-329. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.009>
4. Leparç-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, De Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383(9916):514. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60185-9)
5. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:420–429. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.64>
6. Kamal M, Kenawy MA, Rady MH, Soliman Khaled A, Samy AM. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. *PLoS One.* 2018;13(12):e0210122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210122>
7. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-541. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001167>
8. Vijayan V, Sukumaran S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(4):203-211. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000396>
9. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 2010;120(3):894-906. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000396>
10. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *J Immunol.* 2010;184(10):5914-5927. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>
11. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(4):e107-e117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30385-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30385-1)
12. Haese NN, Broeckel RM, Hawman DW, Heise MT, Morrison TE, Streblow DN. Animal models of chikungunya virus infection and disease. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl 5):S482-S487. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw284>
13. Renault P, Solet JL, Sissoko D, et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus

- Infection on Réunion Island. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):727-31.
14. Sissoko D, Malvy D, Giry C, et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(8):780-786. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.02.018>
15. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the reunion island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2536-2541. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318183f2d2>
16. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney Int.* 2012;Suppl. 2:1-138. <https://doi.org/10.1159/000339789>
17. Bonifay T, Prince C, Neyra C, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207406>
18. Perti T, Lucero-Obusan CA, Schirmer PL, Winters MA, Holodniy M. Chikungunya Fever Cases Identified in the Veterans Health Administration System, 2014. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004630>
19. Mesquita LL, Macedo ES, Parente Filho SLA, et al. Clinical outcomes of hospitalized patients with chikungunya fever: A retrospective analysis. *Asian Pac J Trop Med.* 2021;14(4):183-186. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.312519>
20. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol.* 2009;46(2):145-149. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.06.027>
21. Dorléans F, Hoen B, Najioullah F, et al. Outbreak of Chikungunya in the French Caribbean Islands of Martinique and Guadeloupe: Findings from a Hospital-Based Surveillance System (2013-2015). *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(6):1819-1825. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0719>
22. Koeltz A, Lastere S, Jean-Baptiste S. Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(4):794-796. <https://doi.org/10.3201/eid2404.161536>
23. Crosby L, Perreau C, Madeux B, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis.* 2016;48:78-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.05.010>
24. Godaert L, Najioullah F, Bartholet S, et al. Atypical Clinical Presentations of Acute Phase Chikungunya Virus Infection in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:2510-2515. <https://doi.org/10.1111/jgs.15004>
25. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1401-7. <https://doi.org/10.1086/517537>
26. Rollé A, Schepers K, Cassadou S, et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5). <https://doi.org/10.3201/eid2205.151449>
27. Bower H, el Karsany M, Adam AAAH, et al. “Kankasha” in Kassala: A prospective observational cohort study of the clinical characteristics, epidemiology, genetic origin, and chronic impact of the 2018 epidemic of Chikungunya virus infection in Kassala, Sudan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(4):e0009387. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009387>
28. Danis-Lozano R, Díaz-González EE, del Trujillo-Murillo KDC, et al. Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S. Mexico: A cross sectional study. *PLoS One.*

- 2017;12(10):e0186923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186923>
29. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One*. 2009;4(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007603>
30. Nkoghe D, Kassa RF, Caron M, et al. Clinical forms of Chikungunya in Gabon, 2010. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1517. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001517>
31. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, et al. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol*. 2018;103:16-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.009>
32. Sharp TM, Keating MK, Shieh WJ, et al. Clinical Characteristics, Histopathology, and Tissue Immunolocalization of Chikungunya Virus Antigen in Fatal Cases. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e345-e354. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa837>
33. Freitas ARR, Donalisio MR, Alarcón-Elbal PM. Excess mortality and causes associated with Chikungunya, Puerto Rico, 2014–2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(12):2352-2355. <https://doi.org/10.3201/eid2412.170639>
34. Frutuoso LCV, Freitas ARR, Cavalcanti LP de G, Duarte EC. Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1-9. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0580-2019>
35. Gupta A, Juneja D, Singh O, Garg S, Arora V, Deepak D. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with chikungunya. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(1):5-9. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_336_17
36. Godaert L, Bartholet S, Dorléans F, et al. Prognostic factors of inhospital death in elderly patients: A time-to-event analysis of a cohort study in Martinique (French West Indies). *BMJ Open*. 2018;8(1):1-6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018838>
37. da Silva Junior GB, Pinto JR, Salani Mota RM, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Chikungunya Virus Infection Clinical Manifestations and Outcome: Highlights during an Outbreak in Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(5):1327-1330. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0531>
38. Pinto JR, Silva Junior GBD, Mota RMS, et al. Clinical profile and factors associated with hospitalization during a Chikungunya epidemic in Ceará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52(April):0-2. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0167-2019>
39. Silva Junior GBD, Pinto JR, Mota RMS, Pires Neto RDJ, Daher EF. Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(4):221-226. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try127>
40. Simião AR, Barreto FKA, Oliveira RMAB, et al. A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190266. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0266-2019>
41. Tavares BM, Fernandes PF, Oliveira CMC, et al. Chikungunya on Kidney Transplant Recipients: Is It the Same? *Transplantation*. 2019;103(2):441-445. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002363>
42. Capstick PB, Telling RC, Chapman WG, Stewart DL. Growth of a cloned strain of hamster kidney cells in suspended cultures and their susceptibility to the virus of foot-and-mouth disease. *Nature*. 1962;195(4847):1163-1164. <https://doi.org/10.1038/1951163a0>

43. Davis JL, Hodge HM, Campbell Jr WE. Growth of Chikungunya Virus in Baby Hamster Kidney Cell (BHK-21-Clone 13) Suspension Cultures. *Appl Microbiol.* 1971;21(2):338-341. <https://doi.org/10.1128/am.21.2.338-341.1971>
44. Igarashi A. Protein synthesis and formation of Chikungunya virus in infected BHK21 cells. *Biken J.* 1970;13(4):289-302.
45. Lad VJ, Gupta AK, Ghosh SN, Banerjee K. Immunofluorescence studies on the replication of some arboviruses in nucleated and enucleated cells. *Acta Virol.* 1993;37(1):79-83.
46. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog.* 2007;3(6):e89. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030089>
47. Wikan N, Sakoonwatanyoo P, Ubol S, Yoksan S, Smith DR. Chikungunya Virus Infection of Cell Lines: Analysis of the East ,Central and South African Lineage. 2012;7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031102>
48. Solanki BS, Arya SC, Maheshwari P. Chikungunya disease with nephritic presentation. *Int J Clin Pract.* 2007;61(11):1941. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01329.x>
49. Betancur JF, Navarro EP, Bravo Bonilla JH, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):1044-1044. <https://doi.org/10.1002/art.39580>
50. Aurore AC, Couderc T, Dueymes JM, et al. The Clinicopathological Spectrum of Kidney Lesions in Chikungunya Fever: A Report of 5 Cases With Kidney Biopsy. *Am J Kidney Dis.* <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.012>
51. Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R, et al. Ocular Manifestations Associated with Chikungunya. *Ophthalmology.* 2008;115(2):287-291. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2007.03.085>
52. Chung SJ, Chlebicki MP. A case of Addisonian crisis, acute renal failure, vesiculobullous rash, rhabdomyolysis, neurological disturbances and prolonged viraemia in a patient on long term steroids. *J Clin Virol.* 2013;57(3):187-190. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.01.004>
53. Elfert KA, Abdelwahed M, Chi G. Chikungunya Virus Infection-related Rhabdomyolysis: A Case Report. *Cureus.* 2019;11(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.4036>
54. Hamid A, Dhrolia MF, Qureshi R, Imtiaz S, Ahmad A. Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis: A Rare Presentation of Chikungunya Fever. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(6):S94-S96. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.06.S94>
55. Sam IC, Kamarulzaman A, Ong GS, et al. Chikungunya Virus-Associated Death in Malaysia. *Trop Biomed.* 2010;27(2):343-7.
56. Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Amancio RT, Brasil PEAAD. Events preceding death among chikungunya virus infected patients: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e04312019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0431-2019>
57. Poo YS, Rudd PA, Gardner J, et al. Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(12):e3354. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003354>
58. Couderc T, Gangneux N, Chretien F, et al. Chikungunya Virus Infection of Corneal Grafts. *J Infect Dis.* 2012;206(6):851-859. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis296>
59. Grossi PA, Fishman JA. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplant

- Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S19-S26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02889.x>
60. Moura-Neto JA, de Souza Moura AF, Souza E, et al. Successful Live Kidney Transplantation After Chikungunya Disease in the Donor. *Kidney Int reports*. 2017;2(6):1250-1253. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.003>
 61. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57 Suppl 2:421-437. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.006>
 62. Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):668-679. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0279-2016>
 63. Ganesan VK, Duan B, Reid SP. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses*. 2017;9(368). <https://doi.org/10.3390/v9120368>
 64. Beachboard DC, Horner SM. Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. *Curr Opin Microbiol*. 2016;32:113-119. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.05.015>
 65. Bruggeman LA. Common mechanisms of viral injury to the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(3):164-170. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.12.002>
 66. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet*. 2005;6(4):287-298. <https://doi.org/10.1038/nrg1578>
 67. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop*. 2019;199:105134. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105134>
 68. Lai ASH, Lai KN. Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(5):254-262. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0166>
 69. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(5):343-351. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.06.003>
 70. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000374>

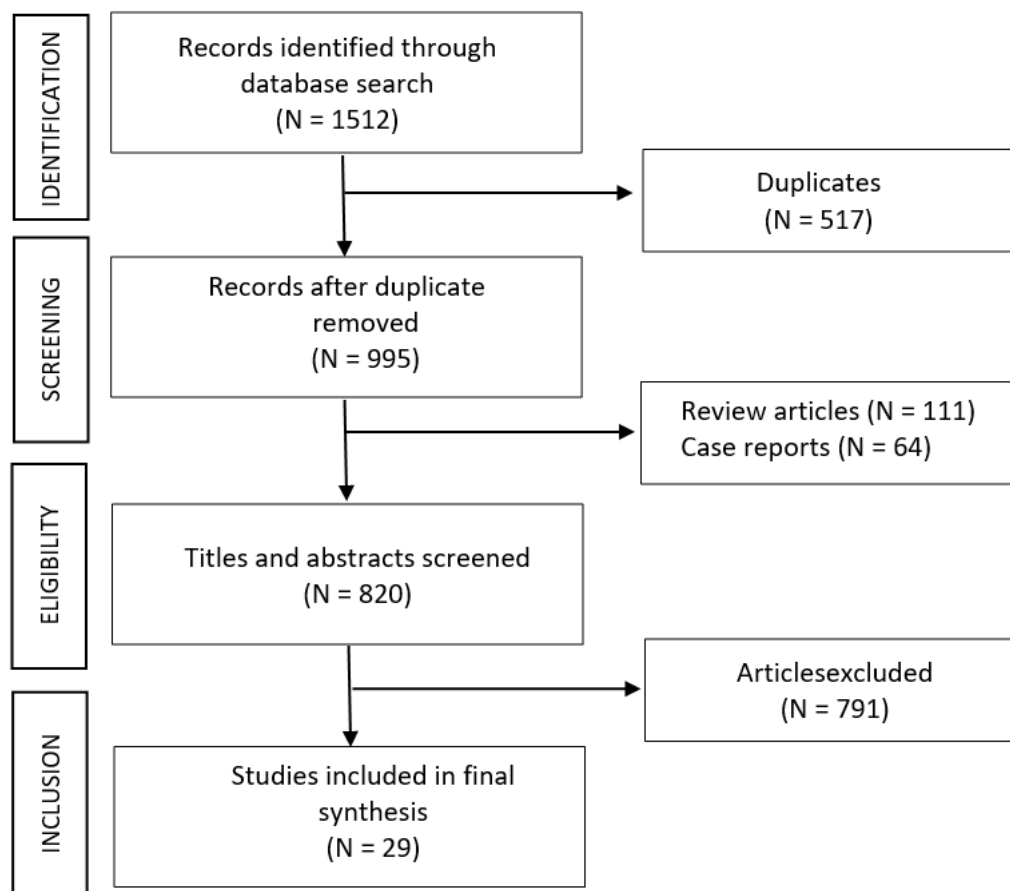
Figure 1. Flowchart of the study selection process, adapted from PRISMA ScR

Table 1. Acute kidney injury in patients with chikungunya fever

AUTHORS, YEAR, PLACE	PATIENTS	FINDINGS	PREVIOUS AKI AND CKD DEFINITIONS
Bonifay et al., 2018, French Guiana, France	96 hospitalized patients	5 patients with kidney failure (5.2% of total / 18% severe/atypical)	Kidney failure: KDIGO stage 2 CKD: 8 (12%) patients
Borgherini et al, 2007, Reunion Islands, France	157 patients 97 hospitalized 60 non hospitalized	35 (36.1%) hospitalized patients with kidney injury 8 (13.3%) non hospitalized patients with kidney injury, p = 0.002	Kidney injury: Cr > 1.36 mg/dl CKD: 7/11 patients with Cr > 2.26 mg/dl
Bower et al, 2021, Kassala, Sudan	141 non hospitalized patients CHIKV PCR+ (n = 119) CHIKV PCR- (n = 22)	CHIKV PCR+: Cr mean (mg/dl): 0.8 (DP 0.7) 1 patient with AKI CHIKV+ CHIKV PCR-: Cr mean (mg/dl): 0.9 (DP 0.2)	Kidney injury: unspecified
Crosby et al., 2016, Martinique and Guadalupe Islands, France	65 patients in intensive care	27 (41%) patients with kidney failure 20 (31%) patients in RRT. Cr median (mg/dl): 1.6 (0.96 – 4.2)	Kidney failure: unspecified CKD: 13 (20%) patients
Danis-Lozano et al., 2017, Chiapas, Mexico	95 hospitalized patients CHIKV PCR+ (n = 62) CHIKV PCR- (n = 33)	Creatinine similar between viremic and nonviremic Most patients presented creatinine level of 0.5-1.9 mg/dl	
Dorléans et al., 2018, Martinique and Guadalupe Islands, France	1821 hospitalized patients 354 severe patients	26% kidney injury among 674 atypical cases 36% kidney failure among 354 severe cases 55.4% of kidney failure among 74 deaths	Kidney failure and injury: unspecified
Economopoulou et al., 2009, Reunion Islands, France	610 atypical cases	120 (19.7%) patients with pre-kidney injury 1% with hematuria 41 (34%) patients with exacerbated CKD	41/120 patients with exacerbated pre-existing kidney disease (36 CKD, 2 nephropathies and 3 kidney transplants). CKD: 76 (12%) patients
Godaert et al., 2017, Martinique Islands, France	Older patients ≥ 65 years (n = 267) Adults < 65 years (n = 109), treated in emergency room	Older patients ≥ 65 years: Mean Cr (mg/dl) 1.33 (DP 0.97) Adults < 65 years: Mean Cr (mg/dl) 1.2 (DP 1.0)	Moderate or severe previous kidney disease: Older patients ≥ 65 years: 8/267 (3%) Adults < 65 years: 1/109 (0.9%)
Koeltz et al., 2014, French Polynesia, France	64 patients in intensive care	30 (46.9%) patients with kidney failure on admission 100% of patients in RRT Median Cr (mg/dl): 1.49 (0.89–2.08)	Kidney failure: unspecified, although all needing RRT CKD: 15 (23%) patients
Lemant et al., 2008, Reunion Islands, France	33 patients in intensive care	26 (79%) patients with AKI 9 patients needing RRT	History of kidney failure: 4 (1 CKD)
Mesquita et al., 2021, Fortaleza, Brazil	55 hospitalized patients	25 patients developed AKI (45.45%) 15 (60%) KDIGO 1: 1 (4%) KDIGO 2; 9 (36%) KDIGO 3	AKI: KDIGO 2012 classification
Nkoghe et al., 2012,	274 hospitalized patients	CHIKV+: mean Cr (mg/dl) 1.09 (DP 0.36)	Changes in renal functions: unspecified

Gabon	CHIKV+ (n = 224) Controls CHIKV- (n = 50)	CHIKV-: mean Cr (mg/dl) 0.8 (DP 0.17); p < 0.0001	
Perti et al., 2016, Puerto Rico and United States	180 patients	33/153 (21.6%) with AKI: 23 (69.7%) KDIGO 1; 6 (18.2%) KDIGO 2; 4 (12.1%) KDIGO 3	AKI: KDIGO 2012 classification CKD: 28 (15.6%) patients
Renault et al., 2007, Reunion Islands, France	123 patients with severe CHIK	7 (5.7%) patients with kidney failure	Kidney failure: unspecified
Rollé et al., 2016, Guadelupe Islands, France	110 hospitalized patients Severe (n = 68) Non-severe (n = 42) Shock/severe sepsis (n = 25) No shock (n = 85):	Non-severe forms x Severe forms: - Kidney injury on admission: 12 (19%) x 20 (50%), p < 0.001 Cr D1 (mg/dl): 1.07 (0.88-1.48) x 1.35 (0.92-2.06), p = 0.07 - Kidney failure during the disease: 0 (0%) x 15 (36%), p < 0.001 Cr D2-D7 (mg/dl): 1.14 (0.92-1.57) x 1.73 (0.85-4.64), p = 0.09 Shock or severe sepsis x No shock: - Kidney injury on admission 17 (71%) x 15 (19%), p < 0.001 Cr D1 (mg/dl): 1.78 (1.29-3.88) x 1.09 (0.87-1.52), p = 0.008 - Kidney failure during the disease 13 (52%) x 2 (2%), p < 0.001 Cr D2-D7 (mg/dl): 2.56 (1.39-6.45) x 1.14 (0.86-1.59), p = 0.002	Kidney failure and injury: non-specified CKD: 5 (8%) patients with severe forms and 4 (10%) patients with non-severe forms CKD: 3 (13%) patients with severe sepsis or septic shock and 6 (8%) patients with no severe sepsis
Staikowsky et al., 2009, Reunion Islands, France	A1: CHIKV PCR+ (n = 180) A2: CHIKV PCR-, IgM+ (n = 34) B: CHIKV PCR-, IgM- (n = 46)	A1: Cr mean (mg/dl), range: 1.26 (DP 0.83), 0.45-6.83 A2: Cr mean (mg/dl), range: 1.18 (DP 1.14), 0.6-7.48 B: Cr, mean (mg/dl), range: 1.01 (DP 0.55), 0.4-3.71* *p < 0.01 (A1 x B) for the difference in creatinine	Kidney failure as previous comorbidity: A1: 15/180 (8.3%) A2: 4/34 (16.7%) B: 0/46 (0%)
Sissoko et al., 2008, Mayotte Islands, France	316 hospitalized patients	2 (0.6%) patients with kidney failure	Kidney failure: unspecified
Tandale et al., 2009, India	99 hospitalized patients with neurological manifestations	49 (49.5%) patients with kidney function changes 49/69 (71%) patients with kidney function changes (after excluding 30 patients with only neurological manifestations)	Changes in kidney function: unspecified

CHIKV: chikungunya virus; Cr: creatinine; Cr D1: creatinine median on 1st day of hospitalization; Cr D2-D7: creatinine median in 2nd to 7th day of hospitalization; AKI: acute kidney injury; CKD: chronic kidney diseases;

RRT: renal replacement therapy; CHIK: chikungunya fever; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Table 2. Renal histopathological findings in patients with chikungunya fever

AUTHOR, YEAR, PLACE	PATIENTS	FINDINGS
Mercado et al., 2018, Colombia	13 patients died with CHIK	- Acute interstitial nephritis (11) - Congestion / edema glomerular (9) - Nephrosclerosis (5) - Acute tubular necrosis (5) - Membranoproliferative glomerulonephritis (1)
Sharp et al., 2021, Puerto Rico	11 patients died with CHIK	- Glomerulosclerosis (extensive) (3) - Glomerulosclerosis (mild/ moderate) (5) - Atherosclerosis (7) - Interstitial mononuclear infiltrates (10) - Interstitial fibrosis (7) CHIKV Antigen Detected by IHC (6): - Vascular (6) - Glomeruli (4) - Interstitial connective tissue/ capsule (2) - Inflammatory infiltrates (2) - Tubular epithelium (1)

IHC: immunohistochemical; CHIK: chikungunya fever; CHIKV: chikungunya virus

Table 3. Impact of acute kidney injury on the evolution of chikungunya fever

AUTHOR, YEAR, PLACE	PATIENTS	ACUTE KIDNEY INJURY	FINDINGS
Economopoulou et al., 2009, Reunion Islands, France	610 atypical cases	120 (19.7%) patients with prerenal injury 1% with hematuria 41 (6.7%) patients with exacerbated CKD	41 patients with exacerbated pre-existing kidney disease [comorbidities described as CKD (36), nephropathies (2) and kidney transplantation (3)]. 76 (12%) patients presented with CKD AKI and CKD not related to the severity of the disease and death
Freitas et al., 2018, Puerto Rico	1.310 excess deaths		Kidney failure was not related to increased mortality, on assessing excess death cases more than the expected for the period
Frutoso et al., 2020, Brazil	5.850 deaths from CHIK	Kidney failure: - confirmed cases 8/671 (1.2%) - probable cases 47/2464 (1.9%) - total 55/3155 (1.8%)	Kidney failure not related to increased mortality
Godaert et al., 2018, Martinique Islands, France	385 patients $\geq$ 65 years	117 (30.4%) patients with kidney failure	35 (9.1%) patients died during hospitalization Kidney failure was an independent risk factor for death in older patients with CHIK, HR 3.5 (1.7-7.1); $p = 0.0007$
Gupta et al., 2018, New Delhi, India	60 patients in intensive care	15/60 (25%) with kidney failure 16/60 (26.6%) RRT	Kidney failure and RRT were more frequent among patients who died compared to those who survived [13 (56.5%) x 2 (0.35%); $p < 0.0001$ and 15 (68.2%) x 1 (2.6%); $p < 0.0001$, respectively]
Mesquita et al., 2021, Fortaleza, Brazil	55 hospitalized patients	25 (45.45%) patients with AKI 15 (60%) KDIGO 1 1 (4%) KDIGO 2 9 (36%) KDIGO 3	16/25 (64%) patients with AKI died AKI more frequent among those who did not survive compared to those who survived [16 (84%) x 9 (25%); $p < 0.001$] Mean creatinine level (mg/dL) was higher among those who did not survive compared to those who survived: 1.40 (DP 1.21) x 0.79 (DP 0.34); $p < 0.001$ AKI was an independent risk factor for death, OR 12.06 (2.55–57.15); $p = 0.002$
Perti et al., 2016, Puerto Rico and United States	180 patients (153 assessed for AKI)	33/153 (21.6%) with AKI: 23 (69.7%) KDIGO 1 6 (18.2%) KDIGO 2 4 (12.1%) KDIGO 3	Adjusted for age, were related to an increase in the risk of hospitalization: CKD [28/180(15.6%) of patients]: RR 1.52 (95%CI 1.19-1.94) AKI on presentation: RR 1.64 (95%CI 1.33 – 2.04) AKI during the disease: RR 1.75 (95%CI 1.40 - 2.19)

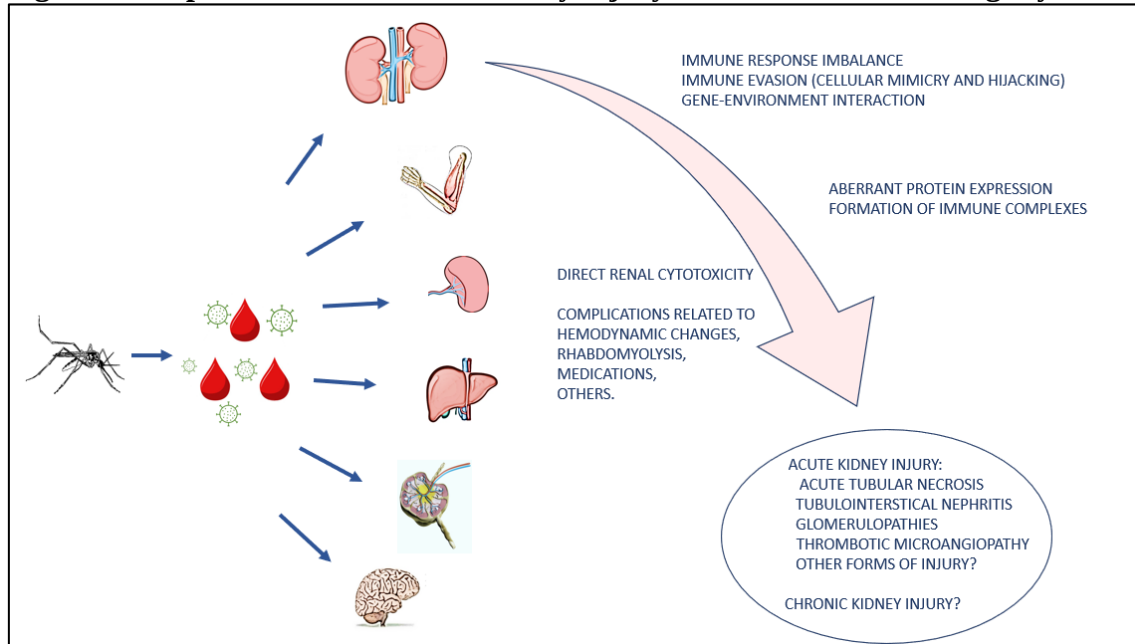
AKI: acute kidney injury; CKD: chronic kidney disease; RRT: renal replacement therapy; CHIK: chikungunya fever; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Table 4. Impact of chronic kidney disease on the evolution of chikungunya fever

AUTHOR, YEAR, PLACE	PATIENTS	FINDINGS	DEFINITIONS
Bonifay et al., 2018, French Guiana, France	96 hospitalized patients	8 (12%) patients with CKD Previous comorbidities were not risk factors for developing atypical and/or severe forms	CKD: unspecified
Crosby et al., 2016, Martinique and Guadalupe Islands, France	65 patients in intensive care	18 patients with severe manifestations of CHIK compared to 47 patients with no severe manifestations: prevalence of similar previous CKD (11% x 23%, respectively; $p = 0.45$)	CKD: unspecified
Da Silva Jr et al., 2018, Ceará, Brazil	177.240 with no CKD 691 with CKD	Higher mortality rates among patients with or without CKD (3% x 0.2%; $p < 0.0001$). CKD: independent risk factor for hospitalization (OR 5.60, 95%CI 4.16–7.54; $p < 0.0001$) Patients with CKD presented significantly higher rates of diabetes, hematological and hepatic diseases, hypertension, and peptic ulcers	CKD: KDIGO 2013
Da Silva Jr et al., 2019, Ceará, Brazil	182.731 cases	Prevalence of previous CKD higher among non-survivors compared to survivors [19/383 (5.0%) x 609/182.348 (0.4%); $p < 0.0001$] CKD: risk factor for death (OR 3.14, 95%CI 1.82-5.42; $p < 0.0001$)	CKD: KDIGO 2013
Economopoulou et al., 2009, Reunion Islands, France	610 atypical cases	Previous CKD: 76 (12%) patients 120 patients with kidney injury, of whom 41 (34%) with exacerbated CKD AKI and CKD unrelated to severe disease or death	CKD: unspecified
Perti et al., 2016, Puerto Rico and United States	180 patients	28/180 (15.6%) patients with baseline CKD CKD: risk factor for hospitalization after adjusting for age (RR 1.52, 95%CI 1.19-1.94)	CKD: unspecified
Pinto et al., 2019, Fortaleza, Brazil	Database: 94.666 notifications	Previous prevalence of CKD among those hospitalized compared to those not hospitalized [67/3.080 (2.2%) x 364/91.586 (0.4%); $p < 0.0001$] CKD: independent risk factor for hospitalization (OR: 4.56, 95%CI: 3.36-6.17, $p < 0.0001$)	CKD: KDIGO 2013
Simião et al., 2019, Ceará, Brazil	245 analyzed deaths	CKD: higher prevalence of death, compared to the cases (PR 13.9; 95%CI, 7.86-24.76; $p < 0.001$)	CKD: unspecified

CHIK: chikungunya fever; CKD: Chronic kidney disease; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; AKI: acute kidney injury

Figure 2. Proposed mechanisms of kidney injury associated with chikungunya fever



ANEXO A - Definição e classificação de lesão renal aguda (LRA) de acordo com os estágios do KDIGO 2012

ESTÁGIOS	CREATININA SÉRICA	DÉBITO URINÁRIO
1	Aumento da creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 vezes ou $\geq 0,3$ mg/dl em relação à basal	$< 0,5$ ml/kg/h por 6 a 12 horas
2	Aumento da creatinina sérica entre 2,0 e 2,9 vezes em relação à creatinina basal	$< 0,5$ ml/kg/h por ≥ 12 horas
3	Aumento da creatinina sérica $\geq 3,0$ vezes o basal ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl ou início de terapia renal substitutiva*	$< 0,3$ ml/kg/h por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas

*Em pacientes menores do que 18 anos, redução da taxa de filtração glomerular para < 35 ml/min/1,73m²
 KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practical Guideline for Acute Kidney Injury, 2012

ANEXO B – Definição e classificação de doença renal crônica (DRC) de acordo com os estágios do KDIGO 2013

Prognóstico de DRC por Categorias de TFG e albuminúria				Categorias de Albuminúria Persistente Descrição e classe		
				A1	A2	A3
				Normal ou levem. aumentada	Moderad. aumentada	Severam. aumentada
TFG Categorias (ml/min/1,73 m ²) Descrição e classe				< 30 mg/dia	30-300 mg/dia	> 300 mg/dia
	G1	Normal ou alta	> 90 ml/min	G1 A1	G1 A2	G1 A3
	G2	Levem. reduzida	60 - 89 ml/min	G2 A1	G2 A2	G2 A3
	G3a	Leve a moderadam. reduzida	45 - 59 ml/min	G3a A1	G3a A2	G3a A3
	G3b	Moderada a severam. reduzida	30 - 44 ml/min	G3b A1	G3b A2	G3b A3
	G4	Severam. reduzida	15 - 29 ml/min	G4 A1	G4 A2	G4 A3
	G5	Falência renal	< 15 ml/min	G5 A1	G5 A2	G5 A3

TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease