

A CHIKUNGUNYA NA CLÍNICA REUMATOLÓGICA – APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Leverson Ferreira Chaves

Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos – FAMESC.
leversonchaves@yahoo.com.br

Lenira Peloso Leite

Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos – FAMESC.
lenirapeloso@gmail.com

Laila Poubel Boechat de Castro

Professora de Reumatologia do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos – FAMESC. Residência Médica em Reumatologia pela UFRJ.
lailaboechat@gmail.com

RESUMO

O primeiro isolamento do vírus chikungunya (CHIKV) ocorreu em soro humano durante um surto de febre atribuído ao vírus da dengue na Tanzânia em 1953. A doença causada pelo CHIKV, transmitida por vetores do gênero *Aedes*, é conhecida como “febre chikungunya” ou “chikungunya”, sendo caracterizada clinicamente por febre, cefaleia, mialgias, exantema e artralgia. A artralgia é o sintoma mais marcante, podendo persistir por meses ou anos, ou ainda, evoluindo para uma artropatia crônica semelhante à artrite reumatoide. A saliva infectada com o CHIKV e inoculada no hospedeiro através da picada do mosquito contém uma série de moléculas com propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, induzindo uma infiltração celular precoce e o aumento de citocinas. O diagnóstico da chikungunya é quase sempre clínico-epidemiológico, contudo, nos casos em que a clínica é insuficiente, deve ser feito o diagnóstico laboratorial. O tratamento é feito de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente. Ainda não há antivirais ou vacinas específicos para a doença. A chikungunya é um importante problema de saúde pública, pois quase metade dos acometidos desenvolve artrite crônica. Os aspectos clínicos reumatológicos da febre chikungunya, bem como sua caracterização e diagnóstico, são importantes para o tratamento e a prevenção dessa infecção.

Palavras-chave: chikungunya; reumatologia; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

The first isolation of the chikungunya virus (CHIKV) occurred in human serum during an outbreak of fever attributed to the dengue virus in Tanzania in 1953. The disease caused by CHIKV, transmitted by vectors of the genus *Aedes*, is known as “chikungunya fever” or “chikungunya fever”. chikungunya”, being clinically characterized by fever, headache, myalgias, exanthema and arthralgia. Arthralgia is the most striking symptom, which may persist for months or years, or even evolve into a chronic arthropathy similar to rheumatoid arthritis. Saliva infected with CHIKV and inoculated into the host through a mosquito bite contains a series of molecules with anti-hemostatic and immunomodulatory properties, inducing early cell infiltration and an increase in cytokines. Diagnosis of chikungunya is almost always clinical and epidemiological, however, in cases where the clinic is insufficient, a laboratory diagnosis must be made. The treatment is done according to the symptomatology presented by the patient. There is no antivirals or vaccines for the disease. Chikungunya is an important public health problem, as almost half of those affected develop chronic arthritis. The rheumatological clinical aspects of chikungunya fever, as well as its characterization and diagnosis, are important for the treatment and prevention of this infection.

Keywords: chikungunya; Rheumatology; diagnosis; treatment

1. INTRODUÇÃO

O primeiro isolamento do vírus chikungunya (CHIKV) ocorreu em soro humano durante um surto de febre atribuído ao vírus da dengue na Tanzânia em 1953. O CHIKV é um RNA vírus da família *Togaviridae* do gênero *Alphavirus*, um arbovírus transmitido através da picada de fêmeas do *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus* infectados (AZEVEDO e ALVES, 2017).

No Brasil, até março de 2016 foram confirmados mais de 13.000 casos, principalmente na região Nordeste (MARQUES et al., 2017). Até dezembro de 2019, mais de 800.000 casos da doença foram notificados em todas as regiões do Brasil. As regiões Norte e Sudeste apresentaram as maiores taxas de incidência (RANZOLIN et al., 2019). O maior número de mortes relacionadas ao CHIKV nas Américas, foi de 214 mortes, relatadas no estado do Ceará (ALVES et al., 2022). Poucos estados vivenciaram epidemias por chikungunya, no entanto, a alta densidade do vetor, a presença de indivíduos susceptíveis e a intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas contribuem para a possibilidade de

epidemias em todas as regiões do Brasil (WILSON et al., 2021).

Para Donalisio e Freitas (2015, p.284), quando comparada a dengue, a chikungunya apresenta características que ampliam sua disseminação e aumentam a possibilidade de grandes e intensas epidemias:

“Entre estas características estão a maior proporção de casos sintomáticos (acima de 90%), menor tempo de incubação intrínseca (de 2 a 7 dias), maior período de viremia (2 dias antes e 10 dias depois da febre) e menor período de incubação extrínseca (no mosquito). A replicação viral no mosquito *Aedes albopictus* além do *A. aegypti* aumenta a extensão geográfica das regiões com potencial de circulação viral. Existe, ainda, o risco de estabelecimento de um ciclo enzoótico do Chikungunya macaco-mosquito no Brasil, impossibilitando a erradicação da doença no país.”

A palavra chikungunya significa “curvar-se ou tornar-se contorcido”, referindo-se à postura adotada pelos pacientes devido à dor articular grave nas infecções causadas pelo CHIKV. A doença causada pelo CHIKV é conhecida como “febre chikungunya” ou “chikungunya”, sendo caracterizada clinicamente por febre, cefaleia, mialgias, exantema e artralgia. A artralgia é o sintoma mais marcante, podendo persistir por meses ou anos, ou ainda, evoluindo para uma artropatia crônica semelhante à artrite reumatoide ou artrite psoriática (AZEVEDO et al., 2015).

A chikungunya é um importante problema de saúde pública, pois quase metade dos acometidos desenvolve artrite crônica. Como se trata de uma patologia de alto potencial epidêmico, o objetivo desse trabalho foi salientar os aspectos clínicos reumatológicos da febre chikungunya, bem como o seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática de literatura sobre chikungunya através de plataformas e sites de periódicos científicos para seleção de publicações, buscando palavras como “chikungunya”, “reumatologia”, “diagnóstico” e “tratamento”.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. FISIOPATOLOGIA DA CHIKUNGUNYA

Durante os períodos interepidêmicos, vertebrados como primatas não humanos, roedores, pássaros e pequenos mamíferos são potenciais reservatórios do CHIKV. Os humanos são o principal reservatório durante os períodos de epidemia e os mosquitos

adquirem o vírus de um hospedeiro virêmico. Após um período de incubação médio de dez dias, o mosquito torna-se capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro susceptível, tal como humanos (BRASIL, 2014).

A inoculação do CHIKV na pele humana se dá através da saliva infectada do mosquito. O vírus pode ser diretamente inoculado na circulação ou se reproduzir nos fibroblastos e macrófagos cutâneos, disseminando-se por drenagem para gânglios linfáticos e liberados na circulação. Uma vez na circulação, o CHIKV atinge órgãos-alvo como músculos e articulações (MARQUES et al., 2017a).

O vírus Chikungunya contém uma série de moléculas com propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, induzindo uma infiltração celular precoce e o aumento de citocinas no hospedeiro. Ocorre, então, a indução da resposta imune inata, seguida pela resposta imune celular, com a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento (MARQUES et al., 2017a).

A dor na fase aguda, que tem duração de até quatro dias, tem associação com a viremia, estando relacionada à elevação plasmática de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-15 e o fator de crescimento transformador (TGF)- β . Essas citocinas também tem sido implicadas na patogênese de outras doenças articulares inflamatórias. A partir do quinto dia, pode-se observar uma melhora no quadro de dor articular em alguns pacientes, corroborando a ideia de que a dor na fase aguda é associada à carga viral (DE LIMA e VILLARREAL, 2020).

Alguns estudos ressaltam que o RNA viral encontrado na membrana sinovial das articulações sugerem que o CHIKV pode invadir diretamente e persistir nas articulações. As patologias ósseas presentes na resposta inflamatória ao CHIKV compartilham semelhanças com outras formas de artrite. As alterações histopatológicas após a infecção pelo vírus incluem hiperplasia sinovial, proliferação vascular e infiltração de macrófagos perivasculares (MINER et al., 2015).

Em modelos animais foi demonstrada a necrose periosteal, proliferação óssea e a isquemia multifocal da medula óssea a partir do quinto dia de infecção. As alterações histopatológicas encontradas na infecção são semelhantes às encontradas em pacientes acometidos com artrite reumatoide e outras artropatias inflamatórias crônicas (MARQUES et al., 2017a). Alguns estudos apontaram que osteoblastos podem ser infectados pelo CHIKV e conduzir a osteoclastogênese in vitro (NORET et al., 2012). Quando ocorre a artrite, essa é

acompanhada por altas taxas de apoptose de fibroblastos e destruição da cartilagem (DUPUIS-MAGUIRAGA et al., 2012).

Segundo Marques et al. (2017a), alguns estudos sugerem que a evolução da cronicidade da chikungunya seja resultado da combinação do dano celular e tecidual direto causados pela reprodução viral, bem como pela ativação da resposta imune dos tecidos-alvo. Também é evidente uma importante desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório oriunda da infecção persistente em macrófagos teciduais e da presença de RNA viral no interior dessas células (BURT et al., 2017).

2.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA CHIKUNGUNYA

A partir da picada por mosquito infectado com o CHIKV, o período médio de incubação da doença é de 3 a 7 dias, podendo chegar a 12 dias. A maioria dos indivíduos apresenta doença sintomática após um período de incubação de 10 dias. Nem todos os infectados com o vírus desenvolvem sintomas. Alguns estudos apontaram que cerca de 3% a 28% das pessoas com anticorpos antiCHIKV apresentaram infecção assintomática (BRASIL, 2014).

O CHIKV pode causar doença aguda, subaguda e crônica. A infecção aguda sintomática acomete cerca de 80 a 97% dos pacientes. A doença subaguda acomete cerca de 50% dos infectados. A forma crônica da doença varia de 14 a 87% dos casos. Alguns estudos mostram que, na América Latina, a forma crônica atinge cerca de 48% (MARQUES et al., 2017a).

A doença aguda tem duração de 7 a 14 dias com sintomas *dengue-like* (doenças próximas à dengue clássica). A doença subaguda tem duração de até 3 meses e com predomínio dos sintomas articulares. Na doença crônica, a persistência dos sintomas pode durar de 3 meses a anos, e se caracterizam por manifestações articulares crônicas (BRASIL, 2014).

A morte por chikungunya é rara e ocorre em menos de um em cada 1.000 indivíduos (JOSSERAN et al., 2006).

2.3. APRESENTAÇÃO NA FASE AGUDA OU FASE FEBRIL (7 a 14 dias)

Os sintomas extra-articulares da fase aguda manifestam-se com febre de início

súbito (acima de 38,5°C) que dura de poucos dias a uma semana e de forma contínua ou intermitente. A queda da temperatura não é associada a piora dos sintomas, mas ocasionalmente pode estar associada a uma bradicardia relativa (BRASIL, 2014).

Outros sintomas incluem: astenia, mialgia (60 a 93% dos casos), cefaleia (40 a 81%), náuseas/vômitos, diarreia, fotofobia, dor retro-orbital, conjuntivite, edema de face/extremidades e linfadenopatia cervical ou generalizada. O exantema macular/maculopapular (34 a 50%) surge, com ou sem prurido, em região palmar, plantar e facial cerca de 2 a 5 dias após o início da febre (MARQUES et al., 2017a).

A artralgia e/ou artrite (praticamente em 100% dos casos) é comumente simétrico e poliarticular. As queixas articulares ocorrem sobretudo nas mãos, punhos, tornozelos e pés; e são, na maioria das vezes, de caráter incapacitante. O edema é frequentemente associado a tenossinovite. A incapacidade das atividades de vida diária está relacionada com a artralgia, instabilidade e a rigidez (SILVA et al., 2016).

2.4. APRESENTAÇÃO NA FASE SUBAGUDA (10 dias a 3 meses)

Na fase subaguda há o desaparecimento da febre e da maioria dos outros sintomas. Podem estar presentes as lesões cutâneas relatadas na fase aguda, bem como o surgimento de doença vascular periférica, fadiga e depressão (AZEVEDO e ALVES, 2017). Dor neuropática e síndrome do túnel do carpo são frequentemente relatadas, bem como alopecia, fadiga e depressão (BRITO et al., 2020).

Na fase subaguda há a permanência ou a exacerbação da artralgia nas regiões previamente acometidas, podendo manifestar-se como bursites e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos. As atividades de vida diária são extremamente limitantes devido à intensidade da dor. Observa-se ainda edema articular de variável intensidade associado a rigidez matinal de evolução contínua ou intermitente (KOHLENER et al., 2018).

As queixas álgicas na fase subaguda têm padrão persistente ou recorrente, podendo variar de intensas e incapacitantes para leves e de intensidade decrescente (BRITO et al., 2020).

2.5. APRESENTAÇÃO NA FASE CRÔNICA (a partir de 3 meses)

A fase crônica atinge cerca de metade dos pacientes doentes, acometendo principalmente a faixa etária acima de 45 anos com lesão articular prévia ou artropatia severa presente na fase aguda (AZEVEDO e ALVES, 2017).

Alguns indivíduos desenvolvem artropatia destrutiva semelhante à artrite reumatoide ou artrite psoriática. Essas artropatias apresentam sintomas variáveis. Os pacientes que apresentam melhora inicial podem cursar com recidivas em 72% dos casos (MARQUES et al., 2017a). O padrão de comprometimento crônico caracteriza-se por oligoartralgia ou poliartralgia de intensidade variável. Apresentam-se geralmente de forma simétrica, predominante em punhos, mãos, tornozelos e joelhos, associadas com rigidez matinal e edema articular. As regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical podem ser acometidas (RANZOLIN et al., 2019).

A fase crônica pode apresentar sintomas como fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão (AZEVEDO e ALVES, 2017).

O sintoma persistente mais comum na fase crônica é a artralgia inflamatória nas mesmas articulações afetadas durante os estágios agudos. Os fatores de risco para a não recuperação incluem: problemas articulares prévios, doenças agudas mais graves e idade acima de 65 anos (BRASIL, 2014).

2.6. APRESENTAÇÕES ATÍPICAS

A maioria das infecções por CHIKV resulta em febre e artralgias, porém, manifestações atípicas podem ocorrer decorrentes do processo viral, da resposta imunológica e toxicidade dos medicamentos (BRASIL, 2014).

As manifestações atípicas relacionadas a chikungunya cursam desde afecções neurológicas até achados oftalmológicos, dermatológicos, pulmonares e renais. Os pacientes podem apresentar meningoencefalites, neuropatias, discinesias, uveítes, retinites, arritmias, dermatoses, insuficiência renal aguda, pneumonias, pancreatite, além de outras afecções. Certas manifestações atípicas são mais comuns em certos grupos. A meningoencefalite e dermatose vesículo-bolhosa, por exemplo, são mais observadas em crianças e bebês, respectivamente (BRASIL, 2014).

3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico da chikungunya é clínico-epidemiológico, contudo, nos casos em que a clínica é insuficiente, o diagnóstico laboratorial é realizado para descartar outras patologias, incluindo outras arboviroses que podem cursar com clínica semelhante, tal como a dengue e zika (ALVES et al., 2022).

Ao contrário da maioria das arboviroses, nas quais os pacientes desenvolvem infecções assintomáticas, a chikungunya cursa de forma sintomática em até 70% dos casos (AZEVEDO e ALVES, 2017).

A chikungunya apresenta taxa de ataque alta (35 a 75% da população em uma única epidemia) e, diferente de outras arboviroses, 75 a 95% das pessoas infectadas apresentam os sintomas da doença (MARQUES et al., 2017a).

O diagnóstico da chikungunya é realizado por um médico. Todos os exames necessários para um bom diagnóstico são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Quando há confirmação da doença, deve-se notificar o Ministério da Saúde em até 24 horas (BRASIL, 2014).

Em situações de epidemias, grande parte dos casos geralmente é confirmado por aspectos clínicos (BRASIL, 2014).

Em áreas endêmicas pode haver coinfeção nomeadamente com outros arbovírus, como o vírus da dengue e o vírus da zika. A presença de coinfeção torna o diagnóstico diferencial crucial, uma vez que a clínica e as alterações laboratoriais não serão as típicas (CEROL et al., 2020).

Casos graves da doença e óbitos ocorrem principalmente em paciente com comorbidades e extremos de idade. A letalidade observada do CHIKV geralmente é baixa e inferior quando comparada ao vírus da dengue, por exemplo (AZEVEDO e ALVES, 2017). Relatos de casos apontam para um risco aumentado de doença grave em recém-nascidos, idosos acima de 65 anos com outras condições subjacentes, bem como em indivíduos imunossuprimidos (BURT et al., 2017).

A clínica apresenta-se com quadro febril agudo (acima de 38,5°C) associado a artralgia/artrite intensa, com ou sem exantema. Mesmo sem os exames laboratoriais

confirmatórios já se deve suspeitar de chikungunya (MARQUES et al., 2017a).

Em casos atípicos, nas formas graves, em crianças com idade inferior a 2 anos, gestantes, suspeição de novos focos ou de casos pós-epidêmicos, recomenda-se a detecção do CHIKV por exames laboratoriais para realizar o diagnóstico (RANZOLIN et al., 2019).

O diagnóstico laboratorial da chikungunya pode ser feito pela detecção direta do CHIKV, reconhecimento de seu RNA ou identificação de anticorpos específicos (MADARIAGA et al.; 2015).

Na prática, o exame mais utilizado é a sorologia para pesquisa de anticorpos específicos para CHIKV IgM e IgG. O primeiro, é detectado em até 80% dos casos após a primeira semana e permanece elevado por 1 a 3 meses. O segundo, também é detectado após uma semana, geralmente 2 dias após a elevação do IgM, e pode permanecer detectáveis por anos (ALVES et al., 2022).

Os anticorpos IgM específicos podem ser facilmente detectados pelo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), principalmente na primeira semana após a infecção, porém após quatro meses tornam-se indetectáveis. Os anticorpos IgG são usados durante a convalescença para diagnóstico e podem ser detectados anos após a infecção (MADARIAGA et al.; 2015).

Numerosas polimerases quantitativas de reação da transcrição reversa seguida de reações em cadeia da polimerase (RT-PCR) foram desenvolvidas para detecção do CHIKV; e apresentam excelente sensibilidade e especificidade para detecção em amostras de plasma na primeira semana após início dos sintomas, geralmente com níveis extremamente altos de viremia (SIMON et al.; 2011).

Não há achados hematológicos patognomônicos significativos observados em infecções por CHIKV. Achados laboratoriais anormais podem incluir trombocitopenia leve (acima de $100.000/mm^3$), leucopenia e testes de função hepática elevados. A taxa de sedimentação de eritrócitos e a proteína C reativa (PCR) estão frequentemente elevadas (MARQUES et al., 2017a).

Os métodos por isolamento do vírus em cultivo de células, métodos sorológicos e métodos moleculares podem ser utilizados no diagnóstico laboratorial (NETO, 2021).

Todos os indivíduos não previamente expostos ao CHIKV (indivíduos suscetíveis)

estão sob o risco de adquirir a infecção e desenvolver a doença. Acredita-se que, uma vez exposto ao CHIKV, indivíduos possam desenvolver uma imunidade duradoura que os protegerá de nova infecção (BRASIL, 2014).

4. TRATAMENTO

O tratamento da chikungunya está relacionado a sintomatologia do paciente. A eleição dos medicamentos deve ser feita após a avaliação clínica. O tratamento deve ser adaptado aos sintomas clínicos, comorbidades e fatores de risco. O objetivo do tratamento é controlar a febre e a dor, bem como prevenir comprometimento funcional e riscos iatrogênicos (SIMON et al., 2015).

Não há tratamento antiviral ou imunizantes específico para o chikungunya (RANZOLIN et al., 2019).

O tratamento na fase aguda consiste no alívio da dor com o uso de analgésicos e opioides. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não devem ser prescritos devido ao risco aumentado de sangramento ou dano renal nesses pacientes, bem como salicilatos e corticoides (BRITO et al., 2020). O manejo incorreto na fase aguda da doença ou o controle inadequado da dor aumentam as chances de cronificação (ALVES et al., 2022).

Na fase subaguda, deve ser acrescentado AINEs para o tratamento dos sintomas refratários, bem como os analgésicos. A escolha deve ser feita baseada na experiência do médico e nas condições clínicas do paciente. No caso de resposta inadequada após o décimo dia de uso, sugere-se a troca de classe (CARONE, 2022).

Ainda na fase subaguda, há uma concordância entre os estudos sobre a efetividade do corticoides após a falha dos analgésicos e AINEs, recomendando-se o uso de doses baixas de prednisona ou prednisolona, com redução lenta e progressiva, de acordo com a resolução dos sintomas articulares. A hidroxicloroquina não possui recomendação de uso formal na fase subaguda, contudo estudos sugerem que pode haver um efeito benéfico, particularmente como droga poupadora de corticoides. Desse modo, recomenda-se o uso de antimaláricos nessa fase a critério do médico especialista (MARQUES et al.; 2017b).

Nos pacientes crônicos, dependendo da intensidade da dor, recomenda-se a utilização de analgésicos simples ou opioides fracos nas mesmas doses recomendadas para

a fase aguda ou subaguda (BLETTY et al., 2016). Os AINEs podem ser usados em qualquer paciente que apresente dor refratária ou intolerância ao uso de analgésicos simples e opioides, independentemente dos sintomas serem relacionados com manifestações inflamatórias (MARQUES et al., 2017b).

O uso dos corticoides é recomendado por seis a oito semanas, com retirada lenta e gradual dependendo da resposta clínica do paciente. Não sendo possível a retirada do corticoide após esse período, deve-se introduzir o metotrexato e/ou a hidroxicloroquina. Apesar de controverso, recomenda-se o uso dos antimaláricos, particularmente da hidroxicloroquina no tratamento da fase crônica para casos leves a moderados, pois além dos efeitos conhecidos no controle da dor e da inflamação articular é uma medicação de fácil manuseio para o clínico geral (MARQUES et al., 2017b).

Ainda na fase crônica pode ser usada a sulfassalazina isolada ou em associação, especialmente em pacientes com contraindicação ou falha ao metotrexato (MARQUES et al., 2017b).

São recomendadas intervenções de reabilitação em todas as fases da doença como medida não farmacológica complementar (CARONE, 2022).

5. CONCLUSÃO

A chikungunya é um importante problema de saúde pública, pois quase metade dos acometidos desenvolve artrite crônica.

O diagnóstico da chikungunya é quase sempre clínico-epidemiológico. Contudo, nos casos em que a clínica é insuficiente, deve ser feito o diagnóstico laboratorial.

O objetivo do tratamento é controlar a febre e a dor, bem como prevenir comprometimento funcional e riscos iatrogênicos.

Os aspectos clínicos reumatológicos, bem como sua caracterização e diagnóstico, são importantes para o tratamento e a prevenção dessa infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, E. S. et al. **Chikungunya crônica e o diagnóstico diferencial com artrite reumatoide: um relato de caso**. Research, Society and Development, v. 11, n. 15, p. e110111533795 - e110111533795. 2022.
- AZEVEDO, R. S. S.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C. **Risco do chikungunya para o Brasil**. Revista de Saúde Pública, v. 49, p. 58. 2015.
- AZEVEDO, J.; ALVES, P. A. S. **Análise dos Aspectos Clínicos e Manejo da Infecção pelo Vírus Chikungunya**. Revista Científica da FMC - Vol. 12, Nº 3, Dez. 2017.
- BLETTERY, M. et al. **Brief Report: Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience**. Arthritis & Rheumatology, v. 68, n. 11, p. 2817–2824. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**. Brasília. 100 p.: il. 2014.
- BRITO, C. A. A. D. et al. **Reduced Duration of Postchikungunya Musculoskeletal Pain in Rheumatological Patients Treated with Biologicals**. Journal of Tropical Medicine, 2020.
- BURT, F. J. et al. **Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen**. The Lancet Infectious Diseases. v. 17, n. 4, p. e107–e117. 2017.
- CARONE, J. M. **Determinação da Positividade do Fator Antinúcleo em Pacientes com Febre Chikungunya Aguda e Subaguda e sua Associação com Manifestações Musculoesqueléticas**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2022.
- CEROL, M. et al. **Infecção por vírus Chikungunya**. Medicina Interna, v. 27, n. 1. 2020.
- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. **Chikungunya no Brasil: um desafio emergente**. Rev Bras Epidemiol. Jan-Mar; 18(1): 283-5. 2015.
- DE LIMA, A. A.; VILLARREAL, C. F. **A dor incapacitante associada à febre Chikungunya: os desafios do tratamento farmacológico**. 2020.
- DUPUIS-MAGUIRAGA, L. et al. **Chikungunya disease: Infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia**. In: PLoS Neglected Tropical Diseases. [S.l.]: [s.n.]. V. 6. 2012.
- JOSSERAN, L. et al. **Chikungunya Disease Outbreak, Reunion Island**. Emerging Infectious Diseases, v. 12, n. 12, p. 1994–1995. 2006.
- KOHLER, L. I. A.; AZEVEDO, J.; LIMA, M. A.; MARINHO, R. A.; SOUZA, L. J. **Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya**. Rev Soc Bras Clin Med. jan-mar;16(1):13-7. 2018.
- NETO, E. F. L. **Investigação da ocorrência do vírus Chikungunya (CHIKV) em indivíduos sintomáticos no município de Goiânia-Goiás**. 2021.
- MADARIAGA, M.; TICONA, E.; RESURRECCION, C. **Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world**. 2015.
- MARQUES, C. D. L. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia**

para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais. Revista Brasileira de reumatologia, v. 57, p. S421-S437, 2017.

MARQUES, C. D. L. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 - Tratamento.** Revista Brasileira de reumatologia, v. 57(S2), p. S438–S451, 2017.

MINER, J. J. et al. **Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis.** Arthritis Rheumatol. 2015.

NORET, M. et al. **Interleukin 6, RANKL, and Osteoprotegerin Expression by Chikungunya Virus-Infected Human Osteoblasts.** Journal of Infectious Diseases, 1 ago. v. 206, n. 3, p. 455–457. 2012.

RANZOLIN, A.; MARQUES, C. D. L. ; CAVALCANTI, N. G. **Manifestações Musculoesqueléticas Crônicas da Febre Chikungunya.** Crônicas da Febre Chikungunya. 2019.

SILVA, R. X. L. ; DE LIMA, R. S.; WANDENKOLK, N. A. **Artrite reumatoide: um legado do vírus chikungunya.** 2016.

SIMON, F.; JAVELLE, E.; OLIVER, M.; LEPARP-GOFFART, I.; MARIMOUTOU, C. **Chikungunya Virus Infection.** Curr Infect Dis Rep 13:218–228. 2011.

SIMON et al. **French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations).** Medecine et Maladies Infectieuses, v. 45, n. 7, p. 243–263. 2015.

WILSON, M. E.; LENSCHOW, D. J. M.; JONATHAN, J. **Chikungunya fever: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis.** UpToDate, Inc., 2021.