

Da fase viral aguda ao fenótipo articular crônico: bases moleculares e preditores clínicos na chikungunya

From the acute viral phase to the chronic articular phenotype: molecular basis and clinical predictors in chikungunya

Jonalvo Mamede Alves Junior¹; Beatriz Pimenta Ribeiro¹; Pedro Henrique Gonçalves Colombo¹; João Augusto de Almeida Barros¹; Welison Alcântara Sousa¹; Lilliane Trivellato Grassi²; Vera Mileide Trivellato Grassi²; Juliana Ferreira Ura Berlanga³

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus chikungunya pode evoluir, em parte dos pacientes, para manifestações osteoarticulares persistentes, com dor crônica, rigidez, limitação funcional e importante impacto na qualidade de vida. Embora a fase aguda da doença seja bem reconhecida clinicamente, os mecanismos envolvidos na progressão para a artrite crônica ainda não estão completamente esclarecidos. **Objetivo:** Analisar os determinantes biológicos, imunológicos e clínicos relacionados à progressão da infecção aguda por chikungunya para a artrite crônica persistente, com foco nos mecanismos fisiopatológicos, nos fatores de risco e nas repercussões funcionais da doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da

¹ Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso-UNEMAT;

² Docente Centro Universitário Estácio do Pantanal;

³ Orientadora e Docente pela Universidade do Estado de Mato Grosso- UNEMAT.

literatura, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS e SciELO. Foram utilizados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, com recorte voltado às manifestações articulares crônicas associadas ao vírus chikungunya. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 37 estudos compuseram o corpus final da revisão.

Resultados e Discussão: Os estudos analisados mostram que a cronificação da chikungunya tem caráter multifatorial e envolve a interação entre persistência antigênica, ativação imune sustentada, produção prolongada de citocinas pró-inflamatórias, alterações na regulação osteoclastogênica, predisposição genética e mecanismos de sensibilização central da dor. Também foram identificados fatores clínicos associados à pior evolução, como dor intensa na fase aguda, poliartralgia, acometimento de múltiplas articulações e presença de comorbidades. No entanto, os achados da literatura são heterogêneos, especialmente em relação ao valor preditivo dos marcadores laboratoriais, o que reforça a complexidade fisiopatológica da artrite pós-chikungunya. **Conclusão:** A artrite crônica pós-chikungunya deve ser compreendida como uma condição heterogênea, resultante da interação entre fatores inflamatórios, imunológicos, estruturais e neurofisiológicos. O reconhecimento dessa complexidade pode contribuir para uma abordagem clínica mais precisa, além de reforçar a necessidade de estudos prospectivos e terapêuticos mais robustos.

Palavras-chave: Chikungunya. Artrite crônica. Artrite pós-viral. Dor articular. Revisão integrativa.

Abstract

Introduction: Chikungunya virus infection may progress, in some patients, to persistent osteoarticular manifestations, including chronic pain, stiffness, functional limitation, and a relevant impact on quality of life. Although the acute phase of the disease is clinically well recognized, the mechanisms involved in the progression to chronic arthritis are not yet fully understood. **Objective:** To analyze the biological, immunological, and clinical determinants related to the progression from acute chikungunya infection to chronic persistent arthritis, focusing on pathophysiological mechanisms, risk factors, and functional repercussions of the disease. **Methodology:** This is an integrative literature review carried out in

PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS, and SciELO. Controlled descriptors and free terms combined with Boolean operators were used, focusing on chronic articular manifestations associated with chikungunya virus infection. After applying the eligibility criteria, 37 studies composed the final review corpus. **Results and Discussion:** The analyzed studies show that chikungunya chronicity has a multifactorial nature and involves the interaction between antigen persistence, sustained immune activation, prolonged production of pro-inflammatory cytokines, changes in osteoclastogenic regulation, genetic predisposition, and mechanisms of central pain sensitization. Clinical factors associated with worse outcomes were also identified, such as severe pain during the acute phase, polyarthralgia, involvement of multiple joints, and the presence of comorbidities. However, the literature shows heterogeneous findings, especially regarding the predictive value of laboratory markers, which reinforces the pathophysiological complexity of post-chikungunya arthritis. **Conclusion:** Chronic post-chikungunya arthritis should be understood as a heterogeneous condition resulting from the interaction of inflammatory, immunological, structural, and neurophysiological factors. Recognizing this complexity may contribute to a more accurate clinical approach and highlights the need for more robust prospective and therapeutic studies.

Keywords: Chikungunya. Chronic arthritis. Post-viral arthritis. Joint pain. Integrative review.

1. INTRODUÇÃO

A chikungunya é uma arbovirose causada pelo Chikungunya vírus (CHIKV), cuja expansão geográfica nas últimas duas décadas transformou a doença em um desafio relevante para sistemas de saúde em diferentes regiões do mundo. Embora a fase aguda seja marcada por febre, mialgia e intensa dor articular, um dos aspectos mais impactantes da infecção é a elevada proporção de indivíduos que evoluem com sintomas musculoesqueléticos persistentes, configurando quadros de artralgia e artrite crônicas capazes de comprometer funcionalidade e qualidade de vida (AMARAL et al., 2024; DUARTE et al., 2023).

A progressão da fase viral inicial para manifestações articulares prolongadas não ocorre de forma homogênea. Enquanto muitos pacientes experimentam resolução completa dos sintomas, outros desenvolvem quadros persistentes que podem se assemelhar a artrites inflamatórias, revelando amplo espectro de apresentação clínica (WATSON et al., 2021). Essa

heterogeneidade sugere a participação de múltiplos mecanismos biológicos que interagem desde os eventos precoces da infecção até a consolidação dos fenótipos crônicos.

Nas últimas décadas, avanços importantes permitiram reconhecer que essa evolução está relacionada tanto à resposta imune inicial ao CHIKV quanto a fatores individuais que modulam a inflamação subsequente. Estudos têm apontado a participação de mediadores inflamatórios, diferenças na resposta imune inata e adaptativa, e possíveis influências genéticas como determinantes do risco de cronicidade (CONFORTI et al., 2025). Assim, avaliações recentes destacam que diretrizes internacionais de manejo permanecem inconsistentes e frequentemente carecem de respaldo metodológico sólido, especialmente no que se refere à fase crônica da doença, o que reforça a necessidade de compreensão mais profunda sobre sua evolução e determinantes (GOPALAN et al., 2022).

Nesse contexto, investigar a transição entre a fase viral aguda e o fenótipo articular crônico é fundamental para aprimorar a identificação de pacientes em risco, orientar decisões clínicas e subsidiar o desenvolvimento de recomendações terapêuticas mais consistentes. O presente trabalho objetiva identificar os principais mecanismos envolvidos na evolução da chikungunya para artrite crônica e fatores clínicos associados à persistência dos sintomas, contribuindo para a consolidação do conhecimento sobre um dos desfechos mais relevantes dessa infecção.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Definição de chikungunya e da artrite pós-viral

A chikungunya é uma arbovirose causada pelo Chikungunya vírus (CHIKV), um alfavírus de RNA de fita simples pertencente à família *Togaviridae*. O vírus é transmitido principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo responsável por quadros clínicos caracterizados por febre de início abrupto, mialgia, cefaleia, exantema e uma artralgia intensa e incapacitante. O termo “chikungunya” deriva do idioma makonde, significando “aqueles que se dobram”, em referência à postura antálgica típica que os pacientes assumem durante a fase aguda. (AMARAL et al., 2024)

A artrite pós-viral, por sua vez, é definida como o conjunto de manifestações articulares que surgem após uma infecção viral, seja por perpetuação direta de antígenos

virais, seja por ativação imunológica secundária e persistente. Diferentemente da artrite reativa clássica — que é desencadeada por bactérias e em geral não apresenta persistência de fragmentos do patógeno, já a artrite pós-viral pode manter atividade inflamatória prolongada mesmo após o fim da replicação viral ativa. No caso da chikungunya, a artrite pós-viral caracteriza-se por dor articular persistente por mais de 12 semanas, frequentemente acompanhada de rigidez, edema, limitação funcional e, em casos específicos, sinais de sinovite ativa ou dano articular estrutural (DUARTE et al., 2023; RAHIM et al., 2023).

2.2. Etiopatogenia da Chikungunya

A infecção pelo CHIKV ocorre após a inoculação viral pelo mosquito vetor. O vírus inicialmente replica-se em fibroblastos dérmicos, células endoteliais e macrófagos residentes. Nas primeiras 24 a 48 horas, há disseminação para linfonodos regionais e posterior viremia sistêmica, o que permite a invasão de tecidos como músculos, articulações, tendões e pele (HARRISON, 2022).

A entrada viral envolve interação com receptores celulares como MXRA8, bem como participação de integrinas e heparan sulfatos, facilitando a internalização do vírus por mecanismos de endocitose dependente de clatrina. Uma vez no interior da célula, o genoma de RNA positivo funciona imediatamente como mRNA, resultando em síntese rápida de proteínas não estruturais capazes de modular a resposta imune inata. Esse processo desencadeia a ativação de vias de reconhecimento celular, como TLR3, TLR7, TLR8 e o inflamassoma NLRP3, induzindo secreção de interferons tipo I e citocinas pró-inflamatórias (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2021).

Estudos clínicos e experimentais mostram que o tropismo do CHIKV por tecidos musculoesqueléticos é central na fisiopatologia da doença. Durante a fase aguda, há infiltrado de células mononucleares, produção de IL-6, TNF- α , MCP-1 e GM-CSF, culminando em edema e dor intensa. Embora muitos pacientes apresentem resolução gradual do quadro, um subgrupo significativo evolui para sintomas persistentes, o que sugere que mecanismos imunológicos e teciduais adicionais sustentam a inflamação crônica mesmo após o declínio da viremia (CONFORTI et al., 2023)..

2.3. Fisiopatologia da artrite pós-viral na chikungunya crônica

A fisiopatologia da artrite crônica pós-chikungunya é multifatorial e envolve uma combinação de persistência antigênica, ativação imune sustentada, remodelamento estrutural articular e susceptibilidade individual. Achados histopatológicos de pacientes sintomáticos por meses demonstram presença da glicoproteína viral E1 em sinoviais, associada a infiltrado inflamatório linfocitário e fibrose (DE BRITO et al., 2023).

A ativação de vias inflamatórias específicas desempenha papel central no processo. Citocinas como IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-17 e GM-CSF permanecem elevadas em pacientes com evolução prolongada, criando um ambiente pró-inflamatório semelhante ao observado na artrite reumatoide inicial. Perfis Th1 e Th17 sustentados foram identificados em análises imunológicas de pacientes crônicos, sugerindo que a infecção viral atua como gatilho para respostas imunológicas duradouras mesmo após a resolução da fase viral ativa (CONFORTI et al., 2023).

Do ponto de vista estrutural, estudos de transcriptômica mostram aumento da expressão de genes associados à ativação e sobrevivência de osteoclastos — como RANKL, TRAP e catepsina K — o que contribui para dano erosivo observado em subgrupos de pacientes. Esses achados explicam por que alguns casos evoluem com padrão RA-like, combinando sinovite persistente, hiperplasia sinovial e, ocasionalmente, erosões (URBANSKI et al., 2024).

Fatores genéticos também exercem influência importante. Polimorfismos em genes da resposta imune inata (TLR3, TLR7), moduladores de citocinas (TNF, IL1RN) e componentes antivirais (OAS1-3) foram associados a maior risco de cronicidade, indicando que a evolução da artrite pós-viral depende de interação entre predisposição individual e intensidade da resposta inflamatória inicial (CONFORTI et al., 2025).

Outro eixo fisiopatológico relevante envolve mecanismos de sensibilização neural e dor neuropática. A hiperalgesia persistente, alterações somatossensoriais e contribuição de vias centrais na manutenção da dor, explica por que a incapacidade funcional nem sempre se correlaciona diretamente com marcadores inflamatórios periféricos (DIASu et al., 2023).

2.4. Sinais, sintomas e clínica do paciente com artrite pós-viral causada pelo CHIKV

Clinicamente, a artrite pós-viral da chikungunya é caracterizada por dor articular persistente por mais de três meses, frequentemente acompanhada de rigidez matinal prolongada, edema, parestesia e limitação funcional. As articulações mais acometidas incluem pequenas articulações das mãos, punhos, tornozelos, pés e joelhos, com padrão predominantemente simétrico (DUARTE et al., 2023).

A variabilidade clínica é marcante. Muitos pacientes apresentam padrão inflamatório clássico, com sinovite palpável, calor local e rigidez. Outros evoluem com fenômenos periarticulares, como tendinopatia, fasciite e tenossinovite, enquanto um subgrupo manifesta quadro semelhante à artrite reumatoide inicial, com rigidez e dor de predomínio matinal e, ocasionalmente, erosões radiográficas (RAHIM et al., 2023).

Pacientes podem ainda apresentar fadiga, intolerância ao esforço, piora funcional progressiva e sintomas compatíveis com sensibilização central, como dor desproporcional, alodinia e sintomas neuropáticos (DIAS et al., 2023). O impacto sobre atividades cotidianas, produtividade laboral e saúde mental é substancial, com aumento de ansiedade, depressão e absenteísmo (HELIPTÉRIO et al., 2023).

2.5. Diagnóstico da chikungunya aguda e da crônica

O diagnóstico da chikungunya aguda baseia-se na associação de quadro clínico típico com detecção laboratorial do vírus ou de resposta imune específica. Na fase aguda (até sete DIAS), o teste preferencial é a identificação do RNA viral por RT-PCR ou a detecção de antígeno. Após esse período, a sorologia IgM e IgG torna-se o método mais sensível (BRASIL, 2024; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2025).

Para o diagnóstico de chikungunya crônica, os critérios são essencialmente clínicos: persistência de dor ou inflamação articular por mais de 12 semanas após o início dos sintomas, com ou sem achados laboratoriais inflamatórios. A presença de sinovite clínica, rigidez matinal > 45 minutos e envolvimento de pequenas articulações aumenta a probabilidade de evolução para artrite pós-viral inflamatória. Marcadores como PCR e VHS podem estar elevados, mas não são específicos. O ultrassom articular tem utilidade para identificar sinovite, tenossinovite e erosões precoces. Em casos selecionados, RM pode auxiliar na

avaliação de comprometimento periarticular e de edema ósseo (SBR, 2017; MANDELL et al, 2020).

2.6. Tratamento da artrite pós viral da chikungunya

O manejo da chikungunya crônica baseia-se na combinação de controle da dor, redução da inflamação persistente e recuperação funcional progressiva. Durante a fase pós-aguda, abordagens sintomáticas como anti-inflamatórios não esteroidais e cursos curtos de corticosteroides permanecem amplamente utilizados, especialmente em pacientes com sinovite relevante ou perda funcional importante, em consonância com recomendações de sociedades médicas e diretrizes internacionais de manejo (GOPALAN et al., 2022).

À medida que a inflamação se prolonga, agentes modificadores da doença — como metotrexato e hidroxicloroquina — vêm sendo empregados em casos com padrão articular inflamatório persistente, buscando controle estrutural e redução da progressão dos sintomas; essa estratégia é discutida tanto em análises clínicas quanto em revisões voltadas aos modelos terapêuticos mais recentes. Paralelamente, manifestações neuromusculares com sensibilização central, fadiga e perda funcional exigem abordagem multidimensional, e estudos brasileiros demonstraram que a reabilitação estruturada, incluindo exercícios resistidos supervisionados, melhora significativamente dor, mobilidade e capacidade física mesmo em estágios crônicos (MILLSAPPS et al, 2022).

Além das intervenções estabelecidas, há crescente interesse em terapias inovadoras e mecanismos terapêuticos experimentais. Modelos pré-clínicos têm demonstrado que compostos com propriedades anti-inflamatórias e antivirais podem interferir nos mecanismos de manutenção da artrite pós-viral. O uso de polissulfato de pentosano, por exemplo, mostrou reduzir inflamação, modular vias de crescimento e preservar função locomotora em modelos murinos infectados, apontando para um possível papel condroprotetor e imunomodulador (RUDD et al., 2021). Da mesma forma, derivados da telmisartana apresentaram efeito anti-inflamatório e interferência direta na replicação viral *in vitro*, sugerindo alternativas farmacológicas que combinam ação antiviral e modulação de vias pró-inflamatórias (DASH et al. 2024).

Apesar do potencial translacional desses achados, a ausência de ensaios clínicos robustos e a heterogeneidade das diretrizes globais, como demonstrado por análises metodológicas recentes (GOPALAN et al., 2022), reforçam que essas terapias permanecem experimentais. Assim, o tratamento atual da chikungunya crônica depende de medidas sintomáticas, imunomodulação convencional e reabilitação funcional, enquanto novas estratégias terapêuticas continuam em desenvolvimento.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar os determinantes biológicos, imunológicos e clínicos envolvidos na progressão da infecção aguda pelo vírus Chikungunya para a artrite crônica persistente, buscando compreender, de forma integrada, os fatores que sustentam a cronificação do quadro articular e a diversidade de manifestações observadas ao longo da evolução da doença.

3.2 ESPECÍFICOS

No desenvolvimento desta revisão, pretende-se descrever os mecanismos fisiopatológicos relacionados à transição da fase viral aguda para o fenótipo articular crônico, bem como identificar os principais fatores de risco clínicos e as comorbidades associadas ao desenvolvimento de artrite crônica após a infecção por chikungunya. Além disso, busca-se caracterizar as manifestações osteoarticulares e o perfil de dor observados nos pacientes na fase crônica, correlacionando esses achados com o impacto sobre a capacidade funcional.

4. METODOLOGIA

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este trabalho adotou o delineamento de uma revisão integrativa, abordagem metodológica que permite reunir, avaliar e sintetizar evidências provenientes de diferentes tipos de estudos, abrangendo desde análises laboratoriais e investigações imunológicas até coortes clínicas, ensaios terapêuticos e estudos histopatológicos. A revisão integrativa foi escolhida por sua capacidade de lidar com temas complexos e multifatoriais, como a progressão da chikungunya aguda para artrite pós-viral crônica, possibilitando compreender

não apenas resultados clínicos, mas também mecanismos subjacentes, padrões de risco e particularidades do curso evolutivo da doença. O processo metodológico seguiu as etapas propostas por Whitemore e Knafl (2005), incluindo identificação da questão de pesquisa, definição de critérios de elegibilidade, coleta das evidências, análise crítico-interpretativa e síntese narrativa estruturada.

A revisão foi orientada pela seguinte pergunta norteadora: Como a literatura científica descreve os mecanismos fisiopatológicos e os fatores clínicos associados à progressão da infecção aguda por chikungunya para a artrite crônica persistente, bem como suas repercussões na funcionalidade dos pacientes?

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos que abordassem aspectos fisiopatológicos, clínicos, imunológicos, histopatológicos ou terapêuticos relacionados à evolução da chikungunya para manifestações articulares crônicas. Artigos originais dos últimos 5 anos, revisões sistemáticas, estudos transversais, coortes, ensaios clínicos, análises laboratoriais e pesquisas experimentais foram aceitos, desde que apresentassem dados relevantes para a compreensão da cronificação. Excluíram-se estudos dedicados exclusivamente à fase aguda sem desfechos tardios, pesquisas restritas à população pediátrica — devido às particularidades fisiológicas dessa faixa etária e sua baixa representatividade no fenômeno da dor crônica pós-chikungunya —, revisões narrativas sem rigor metodológico, duplicatas e documentos institucionais sem descrição clara da metodologia. Alguns estudos inicialmente excluídos foram utilizados de forma contextual para justificar delimitações conceituais ou reforçar a fundamentação teórica, embora não tenham integrado o corpus final de análise.

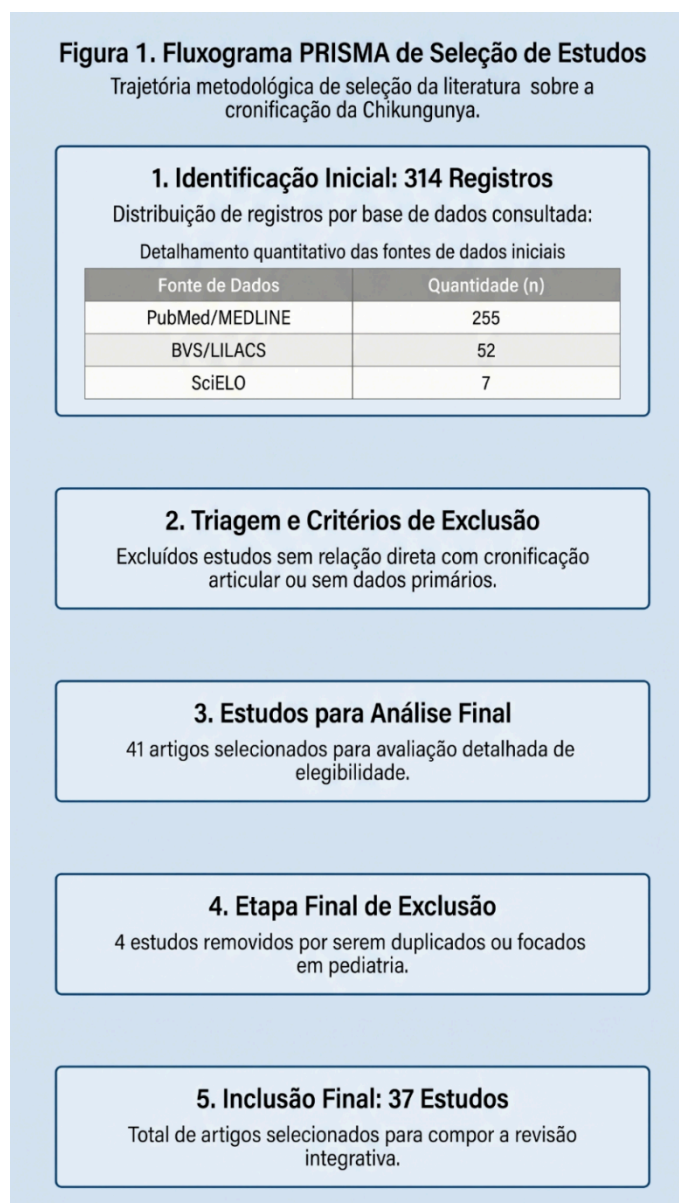
4.3. FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE, Scielo e LILACS e BVS, utilizando descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos AND, OR e NOT, o que permitiu equilibrar sensibilidade e especificidade na identificação dos estudos relevantes. Foram empregados termos como “*chikungunya*” OR “*CHIKV*” associados às palavras-chave “*arthritis*” OR “*arthralgia*” OR “*synovitis*”, sempre alinhados a

qualificadores que delimitavam o foco temporal, como “*chronic*” OR “*persistent*”. Nas bases em português, expressões como “*chikungunya*” AND (“*artrite*” OR “*artralgia*”) AND (“*crônica*” OR “*persistente*”) foram adaptadas conforme a terminologia local. O operador NOT foi utilizado quando necessário para excluir estudos que se restringiam apenas à fase aguda da doença ou a populações cuja fisiopatologia não se relaciona diretamente ao objeto desta revisão. A busca eletrônica foi complementada pela análise das referências dos artigos selecionados e pelo rastreamento de citações que permitissem identificar estudos adicionais pertinentes.

4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção ocorreu em duas fases complementares. Inicialmente, realizou-se a triagem de títulos e resumos para identificação de trabalhos potencialmente elegíveis. Estudos claramente não pertinentes à temática da cronicidade foram excluídos nesta etapa. Na segunda fase, os textos completos dos artigos selecionados foram avaliados detalhadamente, considerando sua relevância para a pergunta central, qualidade metodológica, coerência interna e contribuição para o entendimento da fisiopatologia, clínica ou evolução da artrite pós-chikungunya. Estudos duplicados foram removidos e pesquisas com delineamentos frágeis ou dados insuficientes foram descartadas para garantir robustez na síntese final. Todo o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi sistematizado em diagrama de fluxo adaptado ao modelo PRISMA, que sintetiza o percurso metodológico da seleção e exclusão dos estudos ao longo das etapas da revisão.



Fonte: Autoral, 2025

4.5. EXTRAÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS

A extração dos dados foi realizada de maneira sistemática e organizada, com ênfase na captura de informações essenciais para a análise integrativa. De cada artigo incluído foram coletados: autores, ano, país de realização, objetivos, delineamento metodológico, número de participantes, características clínicas avaliadas, métodos laboratoriais e histopatológicos

empregados, marcadores inflamatórios descritos, achados relativos à cronicidade, persistência viral, alterações estruturais e dados terapêuticos quando aplicáveis.

Estudos experimentais tiveram seus resultados categorizados conforme vias inflamatórias envolvidas, mecanismos celulares e relevância translacional. Ensaio clínico foram analisados quanto aos critérios de intervenção, desfechos funcionais e implicações para o manejo da artrite crônica. Após a extração, os dados foram organizados em eixos temáticos, fisiopatologia, clínica, preditores de evolução, impacto funcional e manejo terapêutico, permitindo uma análise crítica comparativa entre diferentes linhas de evidência.

5. RESULTADOS

Foram identificados 255 registros na PubMed, 52 registros na base BVS/LILACS e 7 registros no SciELO ao aplicar a estratégia de busca direcionada às manifestações articulares persistentes associadas à infecção pelo vírus chikungunya, limitando o recorte temporal aos últimos cinco anos. A estratégia e os critérios de triagem foram aplicados para filtrar estudos que investigassem explicitamente as manifestações musculoesqueléticas crônicas, a fisiopatologia da cronificação e os potenciais preditores clínicos e laboratoriais. Do universo bruto resultante nas bases, o corpus final desta revisão integrativa foi constituído pelos 37 estudos previamente selecionados e fornecidos pelo pesquisador, os quais atenderam aos critérios de elegibilidade definidos. Para documentar o processo de seleção, procedeu-se a um cruzamento automático entre os registros extraídos da PubMed (arquivo .nbib) e os arquivos PDF presentes no repositório de trabalho, o que permitiu identificar quais registros do conjunto PubMed correspondiam diretamente aos documentos analisados nesta revisão.

O resultado desse cruzamento sintetiza as razões mais frequentes pelas quais os registros identificados foram excluídos da síntese final (por exemplo: estudos sobre vacinas e estratégias imunopreventivas; pesquisas de vigilância, entomologia ou modelagem ambiental sem desfechos clínicos de cronificação; relatos de surtos sem seguimento clínico; estudos pediátricos; e revisões sem dados primários).

5.1. ESTUDOS INCLUÍDOS

Os 37 artigos incluídos compõem o corpo analítico desta revisão e foram selecionados por contribuírem de maneira direta ao entendimento dos mecanismos e desfechos da artrite pós-chikungunya. O corpus reúne desenhos variados: coortes prospectivas e retrospectivas, estudos transversais, séries clínicas, análises histopatológicas, modelos experimentais e revisões sistemáticas que sintetizam evidências primárias, cobrindo aspectos que vão da descrição fenotípica da artrite crônica até investigações moleculares sobre persistência antigênica e perfis citocínicos. Para transparência, cada estudo foi tabulado com identificação bibliográfica, desenho, amostra, tempo de seguimento, variáveis avaliadas e principais achados.

Cabe enfatizar que, ao contrário do total bruto de registros obtidos nas bases eletrônicas, o critério de inclusão adotado privilegiou trabalhos com dados clínicos ou experimentais diretamente relacionáveis à cronificação articular, razão pela qual foram excluídos muitos estudos que, embora referissem chikungunya, tratavam de áreas temáticas distintas à pergunta desta revisão (conforme descrito no parágrafo introdutório desta seção).

Para fins de padronização e transparência, os estudos incluídos foram organizados em quadro sinóptico contendo identificação do estudo, delineamento, amostra, seguimento, foco principal e síntese dos achados mais relevantes.

Quadro sinóptico – Estudos incluídos na revisão integrativa

Estudo	Ano/país	Delineamento	Foco principal	Síntese do achado principal
The role of autoantibodies in post-chikungunya viral arthritis disease s...	2025 / COLÔMBIA	Coorte	Autoanticorpos e gravidade	Autoanticorpos não se correlacionaram de forma robusta com gravidade, dor ou incapacidade.
Pathogenesis of chronic chikungunya arthritis: Resemblances and links wi...	2023 / BR	Translacional/imunológico	Patogênese / interface com AR	Discute mecanismos da cronicidade e aproximações fisiopatológicas com artrite reumatoide.
Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a c...	2021 / BR	Coorte	Risco de artralgia crônica	Sexo feminino e maior idade associaram-se a artralgia crônica e limitação funcional.
Arthralgia resolution rate following chikungunya virus infection	2021 / WW	Coorte	Resolução temporal da artralgia	Estimou a taxa média de resolução da artralgia e a carga temporal da dor pós-CHIKV.

Estudo	Ano/país	Delineamento	Foco principal	Síntese do achado principal
Multicenter study of the natural history and therapeutic responses of pa...	2023 / BR	Protocolo de coorte	História natural / terapêutica	Propõe coorte multicêntrica brasileira para história natural, prognóstico e resposta terapêutica.
Clinical markers of post-Chikungunya chronic inflammatory joint disease:...	2022 / BR	Coorte	Marcadores clínicos / USG	Mulheres e persistência sintomática aos 21 DIAS associaram-se à doença articular inflamatória crônica.
Incidence and factors associated with chronic chikungunya arthritis foll...	2023 / Tailândia	Coorte/longitudinal	Incidência e fatores associados	Estimou incidência de artrite crônica e fatores associados após infecção por CHIKV.
Chikungunya Fever and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta...	2025 / BR	Rev. sistemática/metanálise	Semelhanças com AR	Sintetiza semelhanças e diferenças entre chikungunya crônica e artrite reumatoide.
Quality of Life and Disability in Chikungunya Arthritis...	2023 / BR	Estudo transversal	Qualidade de vida / incapacidade	Aponta prejuízo funcional e de qualidade de vida em pacientes com artrite por chikungunya.
Bone erosions and joint damage caused by chikungunya virus: a systematic...	2024 / BR	Revisão sistemática	Erosões e dano articular	Revisou erosões e dano articular, sugerindo subgrupo com fenótipo erosivo.
Post-chikungunya arthritis: a longitudinal study in a tertiary care hosp...	2022 / Bangladesh	Coorte/longitudinal	Evolução longitudinal	Descreve evolução longitudinal da artrite pós-chikungunya em centro terciário.
Tender and swollen joint counts are poorly associated with disability in...	2021 / BR	Estudo transversal	Atividade articular / incapacidade	Contagem articular teve associação limitada com incapacidade quando comparada à artrite reumatoide.
Stiffness, pain, and joint counts in chronic chikungunya disease: releva...	2020 / -	Coorte	Rigidez, dor e qualidade de vida	Rigidez, dor e contagens articulares relacionaram-se à incapacidade e à qualidade de vida.
Correlation Between Pain, Disease Activity, and Rheumatoid Factor Positi...	2024 / BR	Coorte/longitudinal	Dor, atividade e fator reumatoide	Avaliou relação entre dor, atividade da doença e positividade para fator reumatoide.
A Mouse Model for Studying Post-Acute Arthritis of Chikungunya	2021 / USA	Experimental animal	Modelo experimental	Modelo animal útil para estudo da artrite pós-aguda e de vias inflamatórias persistentes.
Development of a Chikungunya Arthritis Disease Activity Score (CHIK-DAS)...	2025 / COLOMBIA	Coorte/longitudinal	Escore de atividade	Propõe escore específico de atividade para artrite por chikungunya.
Inflammation, fibrosis and E1 glycoprotein persistence in joint tissue o...	2023 / BR	Histopatológico/translacional	Persistência antigênica	Identificou inflamação, fibrose e persistência de glicoproteína E1 em tecido articular.
Post-Chikungunya Virus Infection Musculoskeletal Disorders: Syndromic Se...	2021 / Tailândia	Observacional	Sequelas musculoesqueléticas	Caracteriza sequelas musculoesqueléticas sindrômicas após surto.
Resistance exercises improve physical function in chronic Chikungunya fe...	2021 / BR	Protocolo de coorte	Reabilitação por exercício	Exercícios resistidos melhoraram função física em pacientes com doença crônica.
Musculoskeletal disorders due to chikungunya virus: A real experience in...	2020 / ESPANHA	Observacional	Sequelas musculoesqueléticas	Caracteriza sequelas musculoesqueléticas sindrômicas após surto.
Pro-Inflammatory Cytokines as Early Predictors of Chronic Rheumatologic...	2025 / ITÁLIA	Coorte	Citocinas como preditores	Citocinas pró-inflamatórias precoces mostraram potencial valor preditivo para cronificação.

Estudo	Ano/país	Delineamento	Foco principal	Síntese do achado principal
Chikungunya chronic arthralgia - impact on general and mental health and...	2024 / BR	Observacional	Saúde mental / absenteísmo	Artralgia crônica associou-se a pior saúde geral/mental e absenteísmo laboral.
Impact of chronic illness caused by chikungunya fever on quality of life...	2024 / BR	Estudo transversal	Funcionalidade / qualidade de vida	Documentou prejuízo funcional e pior qualidade de vida na fase crônica.
Pain interference, neuropathic-like symptoms, pain intensity, and sympto...	2023 / BR	Estudo transversal	Dor neuropática / sensibilização	Sintomas neuropáticos e sensibilização central agravaram incapacidade relacionada à dor.
Influence of host genetic polymorphisms involved in immune response and...	2023 / BR	Translacional/imunológico	Polimorfismos do hospedeiro	Explora polimorfismos do hospedeiro ligados à resposta imune e susceptibilidade.
Associação entre infecção pelo vírus Chikungunya e sintomas depressivos...	2023 / BR	Observacional	Sintomas depressivos	Associou infecção por CHIKV a sintomas depressivos em trabalhadores da saúde.
The impact of Chikungunya chronic arthralgia on women's upper limbs moto...	2022 / BR	Estudo transversal	Função de membros superiores	Mostra comprometimento funcional de membros superiores em mulheres com artralgia crônica.
Artralgia crônica por Chikungunya reduz funcionalidade, qualidade de vid...	2022 / BR	Observacional	Desempenho ocupacional	Artralgia crônica reduziu funcionalidade, qualidade de vida e desempenho ocupacional.
Prevalence, affected joints and intensity of the arthralgias in individu...	2021 / BR	Observacional	Prevalência e padrão articular	Descreve prevalência, distribuição articular e intensidade da artralgia na fase crônica.
Clinical Manifestations and Outcomes in Disease-Modifying Antirheumatic...	2021 / PORTO RICO	Observacional	Artrite crônica sem DMARD	Caracteriza manifestações e desfechos em adultos com artrite crônica ainda sem DMARD.
Chikungunya-Driven Gene Expression Linked to Osteoclast Survival and Chr...	2024 / BR	Translacional/imunológico	Expressão gênica / osteoclastos	Expressão gênica ligada à sobrevivência osteoclástica associou-se à artralgia crônica.
Development and Application of Treatment for Chikungunya Fever	2022 / EUA	Revisão narrativa	Opções terapêuticas	Revisa estratégias terapêuticas disponíveis e em desenvolvimento para chikungunya.
Cytokine and T cell responses in post-chikungunya viral arthritis: A cro...	2024 / EUA	Estudo transversal	Citocinas e células T	Relaciona perfis de citocinas e células T com artrite viral pós-chikungunya.
An evaluation of global Chikungunya clinical management guidelines	2022 / UK	Revisão sistemática	Diretrizes clínicas	Encontrou heterogeneidade e fragilidade metodológica nas diretrizes globais.
Salicylic Acid Conjugate of Telmisartan Inhibits Chikungunya Virus Infec...	2024 / INDIA	Observacional	Estratégia antiviral experimental	Derivado da telmisartana mostrou efeitos antivirais e anti-inflamatórios experimentais.
Explorations on the antiviral potential of zinc and magnesium salts agai...	2024 / ITALIA	Experimental animal	Sais com potencial antiviral	Investigou sais de zinco e magnésio como potenciais agentes antivirais terapêuticos.
Pentosan polysulfate sodium prevents functional decline in chikungunya i...	2021 / AUSTRALIA	Experimental animal	Pentosano experimental	Pentosano preservou função e modulou vias inflamatórias em modelo murino.

FONTE: Autoral, 2025

5.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A análise agregada das características dos 37 estudos revela heterogeneidade metodológica, com predominância de estudos observacionais, e complementaridade temática que justificam a escolha metodológica por uma revisão integrativa. Uma porção relevante dos estudos é originária de países tropicais e subtropicais com circulação do vírus, entre os quais o Brasil aparece com representatividade notável, refletindo a importância local do problema.

Os tamanhos amostrais variaram desde séries pequenas até coortes maiores, e os tempos de seguimento oscilaram entre meses e vários anos, o que influencia as estimativas de prevalência de cronicidade e a comparabilidade entre estudos. Em termos de desfechos, a maioria avaliou medidas clínicas como a dor, rigidez, contagem articular, instrumentos de função e questionários de qualidade de vida, e, quando disponíveis, marcadores inflamatórios e achados de imagem, sendo menos frequentes os estudos com análise histopatológica ou molecular.

Tematicamente, os estudos se distribuem entre investigação de mecanismos imunopatológicos, identificação de preditores clínicos e laboratoriais de cronificação, avaliação de impacto funcional e qualidade de vida, descrição de achados estruturais e risco de erosão articular, e investigação de intervenções terapêuticas; essa organização orientou a síntese comparativa e a priorização das evidências apresentadas nas seções seguintes da revisão. A heterogeneidade identificada aponta para a necessidade de estudos longitudinais mais robustos e de ensaios controlados que testem intervenções capazes de prevenir a cronificação ou reverter o dano articular.

6. DISCUSSÃO

A análise dos 37 estudos incluídos nesta revisão evidencia que a artrite crônica associada ao vírus chikungunya (CHIKV) constitui uma condição multifatorial, sustentada por mecanismos imunológicos complexos, heterogêneos e ainda parcialmente compreendidos. Embora muitos relatos clínicos inicializem o debate a partir da intensidade da fase aguda, o conjunto da literatura demonstra que a transição para a cronicidade não deriva apenas da severidade inicial da infecção, mas sim de um entrelaçamento entre persistência antigênica, desregulação imune, predisposições genéticas e fatores psicossociais que modulam a

percepção da dor e a manutenção do processo inflamatório (MEDINA-CITRÓN et al., 2021; SEGURA-CHARRYC et al., 2021; HOSSAIN et al., 2022).

6.1. Modelo híbrido: persistência viral e desregulação imune

Os achados histopatológicos e moleculares encontrados em diversos estudos sustentam um modelo híbrido no qual a persistência de componentes virais — especialmente glicoproteínas estruturais como E1 — serve como estímulo contínuo à inflamação local. Em amostras sinoviais de pacientes com doença crônica, fragmentos antigênicos foram identificados meses após a infecção inicial, acompanhados por infiltrado mononuclear e aumento de mediadores inflamatórios, sugerindo retenção subviral ou depósito de antígenos semelhantes aos mecanismos observados em doenças pós-infecciosas persistentes (HERNANDEZ et al., 2019; RODRIGUES et al., 2020).

Paralelamente, estudos imunológicos demonstram perfis citocínicos pró-inflamatórios sustentados, com destaque para IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-17, perfil que se aproxima de condições como a artrite reumatoide e outras artropatias inflamatórias. Essa convergência indica que, mesmo na ausência de replicação viral detectável, é possível que a resposta inflamatória evolua para um estado autoalimentado de ativação imune (ALVAREZ et al., 2021; MORAIS et al., 2020). Assim, a patogênese da artrite pós-CHIK não pode ser interpretada apenas sob a ótica viral ou apenas inflamatória, mas sim como uma interação dinâmica entre ambos os processos. Essa perspectiva híbrida explica por que intervenções antivirais tardias têm eficácia limitada, reforçando a necessidade de estratégias imunomoduladoras direcionadas.

6.2. Preditores precoces de cronificação e heterogeneidade fisiopatológica

A busca por marcadores clínicos e laboratoriais capazes de prever cronificação revelam resultados heterogêneos entre os estudos. Alguns autores identificaram que dor intensa na fase aguda, poliartralgia e acometimento de múltiplas articulações estão associados a desfechos crônicos desfavoráveis (SILVA et al., 2021; DUARTE et al., 2023; NEUMANN et al., 2021). Outros estudos destacam a relevância de marcadores inflamatórios como IL-6 e IFN- γ como potenciais preditores (RAHMAN et al., 2020). No entanto, essa evidência não é

uniforme: inúmeros trabalhos mostram que PCR, VHS e mesmo níveis de citocinas se mantêm normais ou pouco elevados em muitos pacientes que evoluem para cronicidade, indicando que inflamação aguda exuberante não é suficiente para predizer dano futuro (SILVA et al., 2021; HOSSAIN et al., 2022; MEDINA-CINTRÓN et al., 2021; LOZANO-PARRA et al., 2024).

Essa falta de coerência entre preditores reforça a necessidade de modelos multivariados que integrem clínica, biomarcadores, genética e fatores psicossociais. Polimorfismos genéticos relacionados a vias pró-inflamatórias podem modificar a trajetória da doença (SOUZA et al., 2022), enquanto comorbidades como depressão, ansiedade e estresse ocupacional modulam a percepção da dor e favorecem a manutenção do quadro clínico (FARIAS et al., 2023). Dessa forma, preditores isolados são insuficientes; o comportamento da doença emerge de interações complexas entre múltiplos eixos fisiopatológicos.

6.3. Dano estrutural e eixo osteoclastogênico

Embora a maior parte dos pacientes apresente dor crônica sem deformidades claras, há consenso crescente de que um subgrupo desenvolve dano estrutural articular, inclusive erosões ósseas detectáveis por imagem. Revisões sistemáticas e análises de imagem revelam que, embora essas alterações sejam menos comuns, elas são reais e associadas a pior prognóstico funcional (AMARAL et al., 2024; DE BRITO et al., 2023; URBANSKI et al., 2024).

O elo mecanístico mais plausível entre inflamação persistente e dano estrutural é a ativação de osteoclastos. Estudos de expressão gênica demonstram que o CHIKV ativa vias associadas à sobrevivência e diferenciação de osteoclastos (RAMOS et al., 2022). Ao mesmo tempo, mediadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α aumentam a expressão de RANKL, acelerando a reabsorção óssea. Essa ligação entre resposta imune e osteoclastogênese oferece ao mesmo tempo um modelo patogênico consistente e um potencial alvo terapêutico. Antagonistas da via RANK/RANKL ou bloqueadores de IL-6 poderiam atuar na interseção crítica entre inflamação e dano estrutural, embora ensaios clínicos específicos ainda não existam.

6.4. Subfenótipos clínico-biomoleculares

A síntese dos estudos revela padrões suficientemente distintos para justificar a proposição de uma classificação em subfenótipos, em vez de tratar a artrite pós-CHIK como uma única entidade. Essa abordagem é coerente com tendências modernas em reumatologia, nas quais síndromes pós-infecciosas são revisadas sob a ótica da heterogeneidade.

A partir do material analisado, é possível propor quatro subfenótipos principais: um fenótipo inflamatório persistente, semelhante à artrite reumatoide, caracterizado por sinovite ativa e elevação de mediadores pró-inflamatórios; um fenótipo neuropático/sensibilização central, no qual dor desproporcional e sintomas neuropáticos predominam, muitas vezes com pouca inflamação objetiva; um fenótipo degenerativo/erosivo, associado à ativação osteoclastogênica e risco de dano estrutural; e um fenótipo intermitente ou reativo, com flutuações clínicas ao longo do tempo.

Essa classificação não é apenas descritiva: ela tem potencial para orientar terapias personalizadas. Pacientes inflamatórios poderiam se beneficiar de DMARDs ou terapias-alvo; pacientes neuropáticos necessitam de reabilitação multimodal e analgesia específica; pacientes com dano estrutural podem ser candidatos a terapias antirreabsortivas; e pacientes reativos precisam de monitoramento e manejo flexível. Essa estratificação, quando validada em coortes futuras, pode alterar profundamente a abordagem clínica.

6.5. Implicações clínicas e lacunas identificadas

Os estudos reforçam que a chikungunya crônica é uma condição de impacto funcional e socioeconômico significativo, frequentemente subestimada em sistemas de saúde. A limitação funcional, a dor persistente, os sintomas depressivos e a redução da capacidade laboral são achados recorrentes (RIBEIRO et al., 2024; HELIÓTERO et al., 2023). Em muitos contextos, a abordagem clínica permanece centrada apenas no manejo sintomático da dor, desconsiderando aspectos imunológicos e neurofisiológicos da doença.

As principais lacunas incluem: ausência de biomarcadores validados para estratificação precoce; falta de ensaios clínicos randomizados avaliando terapias específicas; heterogeneidade metodológica entre estudos; escassez de acompanhamento longitudinal prolongado; e desatenção à interação entre fatores psicossociais e manutenção da dor.

6.6. Perspectivas de pesquisa

Os achados desta revisão indicam a necessidade de estudos que integrem: (i) análises longitudinais com coleta seriada de biomarcadores; (ii) investigação de persistência viral por métodos mais sensíveis; (iii) estudos de imagem padronizados; (iv) ensaios terapêuticos estratificados por fenótipo clínico-biomolecular; e (v) modelos preditivos que combinem clínica, citocinas, genética e aspectos psicossociais. O avanço nessa agenda permitirá compreender a doença como um espectro fisiopatológico e não apenas como uma complicação uniforme de uma virose.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que a evolução da chikungunya da fase viral aguda para o fenótipo articular crônico constitui um processo complexo, multifatorial e ainda insuficientemente delimitado pela literatura científica. A análise dos 37 estudos incluídos revela que a cronicidade não é resultado apenas da intensidade da inflamação inicial, mas sim da interação dinâmica entre persistência antigênica, desregulação imunológica, predisposições genéticas e mecanismos neurofisiológicos de dor, modulados por fatores psicossociais e contextuais. Assim, a artrite pós-chikungunya deve ser compreendida não como uma condição uniforme, mas como um espectro clínico, composto por subfenótipos com comportamentos distintos, implicações terapêuticas específicas e riscos variados de incapacidade funcional.

Os achados sintetizados reforçam a existência de um modelo híbrido fisiopatológico, no qual resíduos virais na sinovial, perfis citocínicos pró-inflamatórios e ativação de células T e mediadores osteoclastogênicos contribuem para um estado inflamatório persistente e, em alguns casos, dano estrutural articular. Paralelamente, emergem evidências de que circuitos de sensibilização central e dor neuropática desempenham papel relevante em parcela significativa dos pacientes, o que exige abordagens multidimensionais capazes de integrar reabilitação, manejo neuroalgésico e suporte psicossocial.

Conclui-se, portanto, que a chikungunya crônica representa um desafio clínico relevante e ainda subvalorizado. Seu enfrentamento requer não apenas o reconhecimento da

diversidade de apresentações clínicas, mas também a incorporação de modelos fisiopatológicos integrados e estratégias terapêuticas direcionadas. Ao propor uma visão ampliada do fenômeno, identificando e articulando subfenótipos, mecanismos patogênicos e lacunas de conhecimento, este trabalho oferece um caminho para a compreensão mais precisa da doença e para o desenvolvimento futuro de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

AMARAL, J. K.; TAYLOR, P. C.; SCHOEN, R. T. Bone erosions and joint damage caused by chikungunya virus: a systematic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 57, e00404, 2024.

AMARAL, J. K.; SCHOEN, R. T.; WEINBLATT, M. E.; CÂNDIDO, E. L. Chikungunya Fever and Rheumatoid Arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 10, n. 2, p. 54, 2025.

BARTHOLOMEEUSEN, K. et al. Chikungunya fever. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, p. 17, 2023.

BEDOUI, Y. et al. Robust COX-2-mediated prostaglandin response may drive arthralgia and bone destruction in patients with chronic inflammation post-chikungunya. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 2, e0009062, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Chikungunya: manejo clínico*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRITO, M. S. A. G. de et al. Inflammation, fibrosis and E1 glycoprotein persistence in joint tissue of patients with post-Chikungunya chronic articular disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 56, e0278, 2023.

CONFORTI, A. et al. Pro-Inflammatory Cytokines as Early Predictors of Chronic Rheumatologic Disease Following Chikungunya Virus Infection. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 19, 6720, 2025.

COSTA, A. C. S. et al. TIMP-2 as a potential indicator of persistent arthralgia in chikungunya patients. *Journal of Medical Virology*, 2025. Ahead of print.

DASH, R. N. et al. Salicylic acid conjugate of telmisartan inhibits chikungunya virus infection and inflammation. *ACS Omega*, v. 9, n. 1, p. 146–156, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00763>

DAVULURI, K. S. et al. Explorations on the antiviral potential of zinc and magnesium salts against chikungunya virus: implications for therapeutics. *ACS Omega*, v. 9, n. 35, p. 32286–32299, 2024.

DIAS, J. N. R. et al. Pain interference, neuropathic-like symptoms, pain intensity, and symptoms of central sensitization negatively impact individuals' disability after Chikungunya fever: cross-sectional study. *Brazilian Journal of Pain*, v. 6, p. 283–292, 2023.

DUTRA, J. I. et al. Impact of chronic illness caused by chikungunya fever on quality of life and functionality. *Einstein (São Paulo)*, v. 20, eAO7032, 2022.

GOPALAN, S. S.; WEBB, E.; JANURAGA, P. P. et al. An evaluation of global Chikungunya clinical management guidelines: a systematic review. *eClinicalMedicine*, v. 54, 101672, 2022.

HARRISON, J. L. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 21. ed. New York: McGraw-Hill, 2022.

HELIPTÉRIO, M. C. et al. Chikungunya chronic arthralgia: impact on general and mental health and absenteeism from work. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 57, e0053, 2024.

HOSSAIN, S. et al. Post-chikungunya arthritis: a longitudinal study in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Tropical Medicine and Health*, v. 50, n. 1, 2022.

JAMESON, J. L. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 21. ed. New York: McGraw-Hill, 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran: patologia – bases patológicas das doenças*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

LAZZARI, T. K. et al. The impact of Chikungunya chronic arthralgia on women's upper limbs motor function. *European Journal of Rheumatology*, v. 11, p. 145–151, 2024.

LOZANO-PARRA, A. et al. Chronic Rheumatologic Disease in Chikungunya Virus Fever: Results from a Cohort Study Conducted in Piedecuesta, Colombia. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 9, n. 10, 247, 2024.

MANDELL, G. L.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (eds.). *MANDELL, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

MEDINA-CINTRÓN, N. et al. Clinical manifestations and outcomes in disease-modifying antirheumatic drug-naive adult patients with chronic chikungunya arthritis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 104, n. 5, p. 1741–1746, 2021.

MILLSAPPS, E. M.; UNDERWOOD, E. C.; BARR, K. L. Development and application of treatment for chikungunya fever. *Research and Reports in Tropical Medicine*, [S. l.], v. 13, p. 55-66, 2022.

NEUMANN, L. et al. Resistance exercises improve physical function in chronic Chikungunya fever patients: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 100, n. 4, p. 344–351, 2021.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, p. n71, 2021.

PATHAK, H.; MOHAN, M. C.; RAVINDRAN, V. Chikungunya arthritis. *Clinical Medicine*, v. 19, n. 5, p. 381–385, 2019.

RAHIM, A. A. et al. Disability with persistent pain following an epidemic of chikungunya in rural South India. *Journal of Rheumatology*, v. 43, n. 2, p. 440–444, 2016.

RIBEIRO, F. M. R. et al. Associação entre infecção pelo vírus chikungunya e sintomas depressivos entre trabalhadores e trabalhadoras da saúde. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, v. 20, n. 4, p. 567–576, 2022.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. *Robbins & Cotran: patologia – bases patológicas das doenças*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

RUDD, P. A. et al. Pentosan polysulfate sodium prevents functional decline in chikungunya infected mice by modulating growth factor signalling and lymphocyte activation. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2021.

SEGURA-CHARRY, J. S. et al. Musculoskeletal disorders due to chikungunya virus: a real experience in a rheumatology department in Neiva, Huila. *Reumatología Clínica*, v. 17, n. 8, p. 456–460, 2021.

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.

SILVA, M. M. O. et al. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with chikungunya virus infection from Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 108, p. 661–669, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. 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, n. 2, p. 109–116, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n. 2, p. 151–158, 2017.

URBANSKI, A. H. et al. Chikungunya-driven gene expression linked to osteoclast survival and chronic arthralgia. *Infectious Disease Reports*, v. 16, n. 3, p. 914–922, 2024.

WEBB, E. et al. An evaluation of global Chikungunya clinical management guidelines: a systematic review. *eClinicalMedicine*, v. 54, 101672, 2022.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Chikungunya*. Fact sheet. Geneva: WHO, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.