



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

THALITA DO NASCIMENTO SILVA

**ESTUDO PROSPECTIVO DO PERFIL DE CITOCINAS EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA NAS FASES AGUDA, PÓS-
AGUDA E CRÔNICA ACOMPANHADAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE
EM FORTALEZA, CEARÁ**

FORTALEZA

2025

THALITA DO NASCIMENTO SILVA

ESTUDO PROSPECTIVO DO PERFIL DE CITOCINAS EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA NAS FASES AGUDA, PÓS-
AGUDA E CRÔNICA ACOMPANHADAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE EM
FORTALEZA, CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Universidade Federal do Ceará como requisito à obtenção do título de mestre em Patologia. Área de concentração: Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góis Cavalcanti.

Coorientadora: Prof. Dra. Francisca Kalline de Almeida Barreto.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S584e Silva, Thalita do Nascimento.
Estudo prospectivo do perfil de citocinas em mulheres com diagnóstico confirmado de Chikungunya nas fases aguda, pós-aguda e crônica acompanhadas em uma unidade básica de saúde em Fortaleza, Ceará / Thalita do Nascimento Silva. – 2025.
71 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Calvalcanti.
1. Febre de Chikungunya. 2. Citocinas. 3. Inflamação. I. Título.

CDD 571.9

THALITA DO NASCIMENTO SILVA

ESTUDO PROSPECTIVO DO PERFIL DE CITOCINAS EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE CHIKUNGUNYA NAS FASES AGUDA, PÓS-
AGUDA E CRÔNICA ACOMPANHADAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE EM
FORTALEZA, CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Universidade Federal do Ceará como requisito à obtenção do título de mestre em Patologia. Área de concentração: Patologia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti
Universidade Federal do Ceará (Orientador)

Prof. Dr. Edson Holanda Teixeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marco Antônio de Freitas Clementino
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Juliana Navarro Ueda Yachite
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Anne Carolinne Bezerra Perdigão
Centro Universitário Unichristus

Aos meus pais, Lúcia e Francisco, pelo amor imensurável e por sempre acreditarem no poder transformador da educação.

Ao meu esposo Elano, pelo amor e pela paciência diários.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais, Lúcia de Fátima e Francisco Silva, meus maiores incentivadores, desde às épocas da escola, passando pela faculdade, residência médica e agora, Mestrado.

Ao meu irmão Manoel César, à minha cunhada Claudiana Almeida e à minha sobrinha Elis Maria, pelo carinho e por sempre acreditarem no meu potencial.

Ao meu esposo Elano Sousa, que, com seu amor e generosidade, sempre me apoia em todos os meus projetos.

Aos meus sogros Silvana Barbosa e Fernando Sousa, pela convivência amável e por se alegrarem com as minhas conquistas.

Ao prof. Dr. Luciano Pamplona, meu orientador, por ter me recebido com gentileza no Mestrado, por ter me transmitido tantas lições sobre Patologia e por ter sido disponível durante o processo de orientação.

À profa. Dra. Kalline Barreto, minha coorientadora, por seu engajamento nesse estudo, pela sua disponibilidade e por todos os conhecimentos valiosos repassados.

À profa. Dra. Juliana Ueda, à profa. Dra. Rafaella Gondim e ao prof. Dr. Marco Clementino pela colaboração técnico-científica indispensável nos experimentos.

À Priscila Dourado, com quem compartilhei um cotidiano de amizade e aprendizado nos ambulatórios de Reumatologia e que me estimulou aos estudos na pós-graduação.

Aos colegas reumatologistas José Gerardo, Leonardo Cavalcante, Déborah Gonçalves, Káthia Bezerra, Rodrigo Azevedo, Vanessa Marques, Helialdo Oliveira, Romano Brasileiro, Priscila Garcia, Djandir Costa e Lis Maria pelo companheirismo e bondade inesgotáveis.

À Fernanda Leitão, à Renata Carvalho e ao Luís Arthur pela amizade sincera e por termos em comum a vocação para docência.

Ao prof. Arnaldo Peixoto, à Caroline Perdigão, à Beatriz Caetano e à Lívia Almeida pelo apoio e compreensão nas jornadas de trabalho como docente e de estudos de Mestrado.

Aos meus pacientes do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), aos residentes de Reumatologia do HGCC e aos meus alunos do Centro Universitário Unichristus por me permitirem exercer com honra e alegria as profissões de médica e de professora.

À Valéria Carneiro, por sua atuação sempre solícita e respeitosa com os pós-graduandos da Patologia.

“É justo que muito custe o que muito vale”
(Santa Tereza D’Ávila)

RESUMO

Chikungunya (CHIK) é uma doença artrítica febril aguda transmitida através da picada de mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Três fases dessa doença são descritas: fase aguda, pós-aguda e crônica. Cerca de 50% dos pacientes acometidos por CHIK pode evoluir com poliartralgia e/ou poliartrite crônica. Apesar da ampla distribuição de casos de CHIK no mundo, ainda não há tratamento antiviral específico disponível ou biomarcadores validados para prognóstico. A fisiopatogenia da CHIK ainda não foi completamente elucidada. Por isso, nesse estudo, foi analisado o perfil de citocinas em pacientes do sexo feminino, com diagnóstico confirmado de CHIK, nas 3 fases da doença, acompanhadas em uma Unidade Básica de Saúde de Fortaleza, Ceará. Além disso, verificou-se se há associação entre os níveis de citocinas e artralguas persistentes e se há correlação entre as concentrações de citocinas e a presença de comorbidades nas pacientes avaliadas. Tratou-se de uma coorte prospectiva, realizada entre 2021 e 2024, que incluiu 40 pacientes do sexo feminino e 10 controles (mulheres saudáveis). Além da coleta de amostras de sangue para dosagem de citocinas (GM-CSF, INF-gama, IL-1 B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-18, MCP-1), em 5 momentos (dias 0, 21, 90, 120, 180 e 360 após sintomas iniciais), foram obtidos dados clínico-epidemiológicos por meio de questionários. A análise do perfil de citocinas foi realizada por meio de ensaios Milliplex. Utilizaram-se os testes t de Student, Mann-Whitney, qui-quadrado, exato de Fisher e de Friedman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas utilizando o software R. A idade média das participantes da pesquisa foi de 47,3 anos. Dor persistente foi relatada por mais da metade das pacientes (57,9%), enquanto comorbidades estavam presentes em 45% dos casos. Dentre estas, as mais frequentes foram diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Por fim, a avaliação das variações longitudinais nos níveis de citocinas em pacientes com CHIK evidenciou diferenças significativas ao longo do tempo para IL-10 e IL-18. Níveis da IL-10 apresentaram elevação sustentada a partir de D21, com diferenças significativas entre D0 e D180 e entre D0 e D360 ($p = 0,027$). A IL-18, por sua vez, apresentou aumento significativo já entre D0 e D21 ($p = 0,020$). O comportamento dinâmico das citocinas, ao longo das fases de CHIK, pode ser justificado por vários fatores, como a imunogenética do hospedeiro. Por isso, mais estudos sobre a cinética das citocinas na CHIK são necessários, direcionados, por exemplo, para IL-10 e IL-18, para compreendermos com mais detalhes a fisiopatogênese da doença e, dessa forma, futuramente, utilizar as citocinas como alvos terapêuticos e biomarcadores de cronificação e gravidade de doença.

Palavras-chave: Febre de Chikungunya; Citocinas; Inflamação.

ABSTRACT

Chikungunya (CHIK) is an acute febrile arthritic disease transmitted through the bite of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. Three phases of this disease are described: acute, post-acute, and chronic. Approximately 50% of patients affected by CHIK may develop polyarthralgia and/or chronic polyarthritis. Despite the widespread distribution of CHIK cases worldwide, there is still no specific antiviral treatment available or validated biomarkers for prognosis. The pathophysiology of CHIK has not yet been fully elucidated. Therefore, this study analyzed the cytokine profile of female patients with a confirmed diagnosis of CHIK, across the three phases of the disease, treated at a Basic Health Unit in Fortaleza, Ceará. Furthermore, we investigated whether there is an association between cytokine levels and persistent arthralgias and whether there is a correlation between cytokine concentrations and the presence of comorbidities in the patients evaluated. This prospective cohort study, conducted between 2021 and 2024, included 40 female patients and 10 controls (healthy women). In addition to collecting blood samples for cytokine levels (GM-CSF, INF-gamma, IL-1 B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-18, MCP-1) at five time points (days 0, 21, 90, 120, 180, and 360 after initial symptoms), clinical and epidemiological data were obtained through questionnaires. Cytokine profile analysis was performed using Milliplex assays. Student's t-test, Mann-Whitney test, chi-square test, Fisher's exact test, and Friedman test were used. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The analyses were performed using R software. The mean age of the study participants was 47.3 years. Persistent pain was reported by more than half of the patients (57.9%), while comorbidities were present in 45% of cases. Among these, the most frequent were diabetes mellitus and systemic arterial hypertension. Finally, the evaluation of longitudinal variations in cytokine levels in patients with CHIK revealed significant differences over time for IL-10 and IL-18. IL-10 levels showed a sustained increase from D21 onwards, with significant differences between D0 and D180 and between D0 and D360 ($p = 0.027$). IL-18, in turn, showed a significant increase between D0 and D21 ($p = 0.020$). The dynamic behavior of cytokines throughout the phases of CHIK can be explained by several factors, such as host immunogenetics. Therefore, further studies on the kinetics of cytokines in CHIK are necessary, targeting, for example, IL-10 and IL-18, to understand the pathophysiology of the disease in more detail and, thus, in the future, use cytokines as therapeutic targets and biomarkers of disease chronicity and severity.

Keywords: Chikungunya fever; Cytokines; Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Genoma do vírus Chikungunya	20
Figura 2	– Estrutura do vírus Chikungunya	21
Figura 3	– Replicação do vírus Chikungunya	22
Figura 4	– Ciclos de transmissão silvestre e urbano	23
Figura 5	– Casos prováveis de Chikungunya no Ceará em 2024	24
Figura 6	– Distribuição mundial de casos reportados de CHIK de março de 2024 a fevereiro de 2025	25
Figura 7	– Diferenciação do LT CD4+	28
Figura 8	– Lesões eritematosas por Chikungunya	34
Figura 9	– Artrites por Chikungunya	34
Figura 10	– Representação esquemática do ensaio Milliplex	41
Figura 11	– Placa com 96 poços usada no ensaio Milliplex	42
Figura 12	– Placa em processo de incubação	42
Figura 13	– Adição de estreptavidina-PE às amostras	43
Figura 14	– Análise das amostras pelo leitor Milliplex	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– <i>Alluvial plot</i> dos níveis de IL-2 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento	57
Gráfico 2	– <i>Alluvial plot</i> dos níveis de IL-10 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento	58
Gráfico 3	– <i>Alluvial plot</i> dos níveis IL-18 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características sociodemográficas - comorbidades e medicações em uso das pacientes com chikungunya incluídas no estudo	45
Tabela 2	– Níveis de citocinas em D0 de amostras de sangue de pacientes com chikungunya e comparação com o grupo controle	46
Tabela 3	– Níveis de citocinas de pacientes e comparações conforme uso de corticoide no D21	47
Tabela 4	– Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes	47
Tabela 5	– Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes	48
Tabela 6	– Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades	51
Tabela 7	– Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades	52
Tabela 8	– Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento das pacientes	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Células produtoras, características gerais e funções das citocinas	28
Quadro 2 – Citocinas relacionadas à fisiopatologia de CHIK	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AR	Artrite reumatoide
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CHIK	Chikungunya
CHIKV	Vírus Chikungunya
CONEP	Conselho Nacional de Pesquisa
CPK	Creatinofosfoquinase
ECSA	Africano Oriental/Central/Sul
EEEV	Vírus da Encefalite Equina Venezuelana
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	Espondiloartrite axial
GATA	Guanina, adenina, timina, adenina
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
IFN	Interferon
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IL-18BP	Proteína de ligação à IL-18
IOL	Indiano Oriental
IRF	Fatores reguladores de interferon
Kb	Kilobases
KD	KiloDáltons
LB	Linfócito B
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LT	Linfócito T
MAYV	Vírus Mayaro
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócitos-1
MDA5	Proteína 5 associada à diferenciação do melanoma
MHC classe II	Complexo principal de histocompatibilidade classe II
MO	Medula óssea

MS	Ministério da Saúde
NF-KB	Fator nuclear kappa B
NK	<i>Natural killer</i>
nsP	Proteína não estrutural
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
pDCs	Células dendríticas plasmocitoides
pg/mL	Pictogramas/mililitro
pH	Potencial hidrogeniônico
PRNT	Teste de neutralização por redução de placa
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrão
RAG1	<i>Recombination Activating 1</i>
RIG-I	<i>Gene 1 induzível por ácido retinóico</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RORyt	<i>Related orphan receptor gamma t</i>
RRV	Vírus Ross River
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SR	Secretaria regional
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- β	Fator transformador
Th	<i>T helper</i>
TLRs	Receptores <i>Toll like</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Treg	Célula T reguladora
UBS	Unidade básica de saúde
WA	Oeste-africano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Vírus Chikungunya	20
2.2	Ciclo de transmissão e via de infecção	22
2.3	Epidemiologia	24
2.4	Fisiopatologia	25
2.5	Manifestações clínicas	33
2.6	Diagnóstico	35
2.7	Tratamento	36
2.8	Justificativa	36
3	OBJETIVOS	38
3.1	Objetivo geral	38
3.2	Objetivos específicos	38
4	MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1	Local e tipo de estudo	39
4.2	Critérios de inclusão	39
4.3	Critérios de exclusão	40
4.4	Considerações éticas	40
4.5	Coleta e análise dos dados	40
5	RESULTADOS	45
5.1	Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya, níveis de citocinas e comparações com o grupo controle sadio	45
5.2	Análise do uso de corticoides na fase pós-aguda pelos pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas	46
5.3	Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas e sua relação com presença de dores persistentes	47
5.4	Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas e sua relação com presença de comorbidades	51
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

Chikungunya (CHIK) é uma entidade nosológica caracterizada por febre alta (superior a 38,5° C) de início súbito, artralgias e/ou artrites, mialgia, cefaleia e *rash* cutâneo eritematoso. Tal doença é transmitida a partir da picada dos mosquitos *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* em um ciclo de transmissão humano-mosquito-humano (Silva; Dermody, 2017).

O vírus Chikungunya (CHIKV) foi reconhecido como o agente etiológico de uma doença artrítica febril aguda, em 1952, a partir de uma epidemia em Mawia, Makonde e Rondo, a atual Tanzânia, após ser isolado do soro de pacientes infectados. O nome atribuído a esse vírus, na língua makonde, pode ser traduzido como “aquele que se curva” e faz referência à postura encurvada dos doentes devido às dores articulares (Silva; Dermody, 2017).

Com base em análises filogenéticas das sequências de CHIKV, pode-se afirmar que esse vírus se originou na África, há mais de 500 anos (Silva; Dermody, 2017). Quatro genótipos deste vírus foram identificados: Africano ocidental, também chamado de Oeste Africano (WA); Africano Oriental/Central/Sul (ECSA); Indiano Oriental (IOL) e Asiático. Os genótipos WA e ECSA são comumente reportados na África subsaariana. O genótipo IOL está associado às epidemias na Ásia e no Oceano Índico, enquanto que, no sudeste da Ásia, observa-se o genótipo Asiático (Constant *et al.*, 2021).

Desde sua identificação, CHIK resultou em surtos esporádicos restritos à Ásia e à África. Porém, no final da década de 1990 e início dos anos 2000, casos dessa arbovirose passaram a ser registrados em escala global (Ganesan; Duan; Reid, 2017).

Em 2005, um grave surto do genótipo ECSA ocorreu na ilha de *La Reunión*, que é parte da França, localizada no Oceano Índico. Essa ilha foi o primeiro território ocidental a ser acometido pelo CHIKV (Schwartz; Albert, 2010). Posteriormente, registrou-se um surto na Índia entre 2006-2007 e em 2008-2009 no Sudeste Asiático. Depois, entre 2013-2014, o CHIKV foi introduzido na América Latina (Chirathaworn *et al.*, 2020).

O primeiro caso autóctone reportado no Brasil ocorreu no município do Oiapoque, Amapá, em 2014. Devido à similaridade entre os ciclos de transmissão do vírus dengue e do CHIKV, associada à circulação dessas arboviroses nas diferentes regiões do país, o CHIKV atualmente apresenta comportamento endêmico em vários estados do Brasil, com os picos de transmissão ocorrendo entre janeiro e abril. Até o momento, no território brasileiro, foram detectadas as linhagens Asiática e ECSA (Nunes *et al.*, 2015; Organização Mundial da Saúde, 2025).

Considerando a grande quantidade de casos de CHIK em escala mundial, vários

estudos tem sido realizados visando descrever o agente etiológico e compreender a fisiopatologia dessa doença e, dessa forma, orientar intervenções terapêuticas. Um dos assuntos relacionados à CHIK amplamente estudado é a atuação das citocinas. Durante as infecções, essas moléculas são liberadas com os objetivos de eliminar o patógeno e reestabelecer a homeostase. Embora se conheça esse papel benéfico das citocinas, seus níveis séricos podem se associar à gravidade e aos desfechos desfavoráveis da doença, como artropatia crônica e debilitante (Chirathaworn *et al.*, 2020; Constant *et al.*, 2021; Babu *et al.*, 2023; Chang; Cruz; Sharma, 2024).

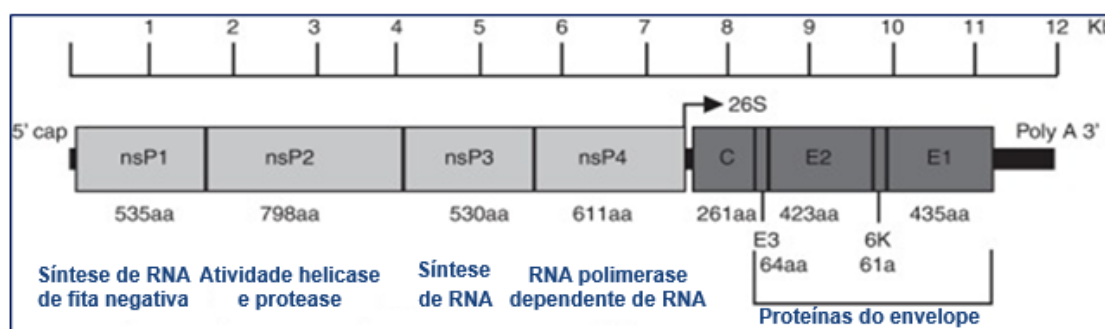
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Vírus Chikungunya

O vírus Chikungunya pertence à família *Togaviridae* e ao gênero *Alfavírus*. Esse gênero pode ser dividido em: grupo do Velho Mundo, que inclui o CHIKV e o vírus Mayaro (MAYV), os quais são vírus artritogênicos e grupo do Novo mundo, a exemplo do vírus da Encefalite Equina Venezuelana (EEEV), associado a quadros gripais e às manifestações neurológicas (Mota *et al.*, 2016). Dentre os alfavírus, o CHIKV é uma das espécies chamadas de arbovírus, pois são transmitidos por artrópodes (Ganesan; Duan; Reid, 2017).

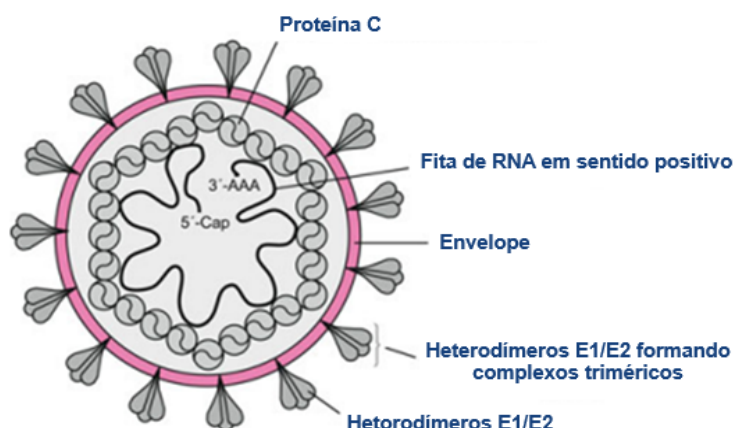
O vírus em questão é envelopado, possui 70 nanômetros de diâmetro e ácido ribonucleico (RNA) fita simples, com 12 kilobases (Kb) de comprimento e em sentido positivo. O genoma consiste em uma região não traduzida seguida por um RNA que codifica 1 poliproteína não estrutural (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) e 1 poliproteína estrutural (C, E3, E2, 6K, E1) (Figura 1). Essas poliproteínas são posteriormente clivadas em proteínas individuais. As proteínas não estruturais se associam para formar o complexo de replicação viral. A proteína C participa da formação do capsídeo, enquanto que as proteínas E1, E2 e E3 compõem o envelope viral. A proteína 6K, assim chamada devido ao seu peso molecular de 6 kiloDáltons (kDa), atua como proteína de canal iônico formadora de poros, alterando a permeabilidade da membrana de células infectadas (Figura 2) (Lum; Ng, 2015; Constant *et al.*, 2021; Modrow *et al.*, 2013).

Figura 1 – Genoma do vírus Chikungunya.



Fonte: Adaptado de Galán-Huerta *et al.* (2015).

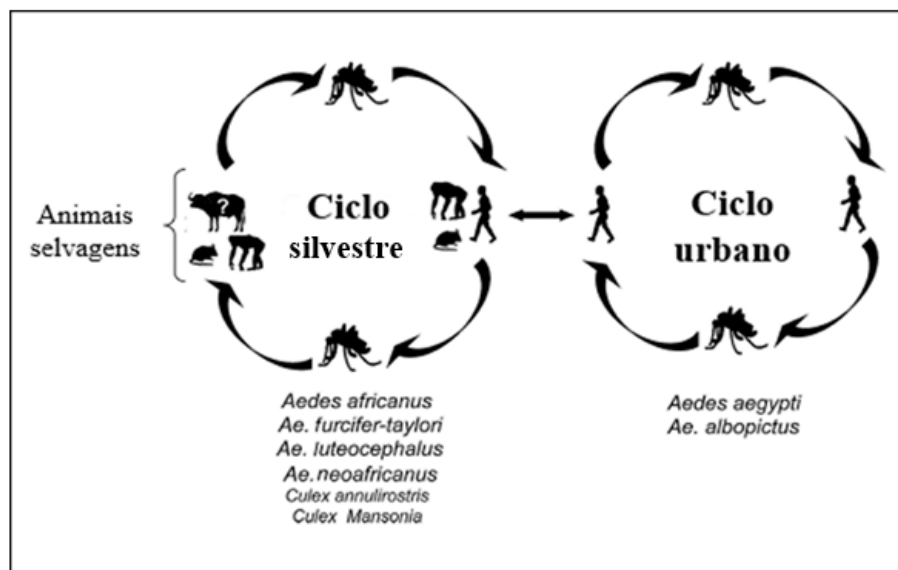
Figura 2 – Estrutura do vírus Chikungunya.



Fonte: Adaptado de Modrow *et al.* (2013).

Após a infecção do hospedeiro, a proteína E2 se liga ao receptor de membrana, MXRA8, presente nas células-alvo, resultando na entrada no vírus via endocitose mediada por clatrina. Depois disso, ocorre acidificação do potencial hidrogeniônico (pH) do endossomo, resultando em desprendimento dos dímeros E1-E2 e, conseqüentemente, fusão do endossomo com a membrana viral. Com isso, o nucleocapsídeo é liberado no citoplasma. O RNA genômico torna-se exposto e é iniciada tradução da poliproteína não estrutural. Após sintetizada, a poliproteína nsP1- nsP2- nsP3- nsP4 passa por um processo de autoclivagem, através de nsP2, liberando proteínas não estruturais individuais. Isso resulta na formação do complexo de replicação viral funcional, o qual forma, inicialmente, RNA em sentido negativo, por meio da proteína nsP4, que possui atividade RNA polimerase dependente de RNA. As fitas de RNA em sentido negativo servirão de molde para fitas de RNA em sentido positivo e também servirão para síntese de RNA subgenômico. Essas moléculas são usadas como RNA mensageiro, o qual é traduzido na poliproteína estrutural. A proteína C, que possui capacidade de autoclivagem, desprende-se da poliproteína estrutural, e liga-se ao RNA genômico em sentido positivo para formar o nucleocapsídeo. A proteína E3 contribui com a translocação da poliproteína estrutural até o retículo endoplasmático. As proteínas E1-E2 formam heterodímeros, que se depositam, como picos triméricos, na membrana celular. Após esse processo, os nucleocapsídeos se deslocam até essas regiões da membrana e o vírion é liberado por brotamento (Figura 3) (Constant *et al.*, 2021; Modrow *et al.*, 2013; Lum; Ng, 2015).

Figura 4 – Ciclos de transmissão silvestre e urbano.



Fonte: Adaptado de Rougeron *et al.* (2015).

Os mosquitos vetores adquirem o CHIKV a partir da picada (refeição de sangue) de um humano infectado. O período de incubação extrínseco, que ocorre nos vetores, é de, em média, 10 dias. Primeiramente, o vírus tem acesso às células do intestino médio do mosquito, que, ao se tornarem infectadas, permitem a replicação do vírus e que o mesmo se propague pelo sistema circulatório do vetor, via hemolinfa, chegando às glândulas salivares, músculos e gordura. Dessa forma, o vírion pode estar presente nas glândulas salivares do mosquito e ser transmitido para um novo hospedeiro por meio da saliva (Franz *et al.*, 2015; Mcfarlane *et al.*, 2014; Ministério da Saúde, 2024).

O período de incubação intrínseco, que ocorre nos humanos, é de três a sete dias, podendo variar de um a 12 dias. As células dérmicas são inicialmente infectadas pelo CHIKV. Depois disso, inicia-se a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro. A replicação viral ocorre nos tecidos periféricos, resultando na fase virêmica. Durante tal fase, o CHIKV pode ser facilmente transmitido do humano aos mosquitos por meio das picadas. O período de viremia pode durar até 10 dias, atingindo pico entre 1-2 dias após a infecção (Lum; Ng, 2015; Ministério da Saúde, 2024).

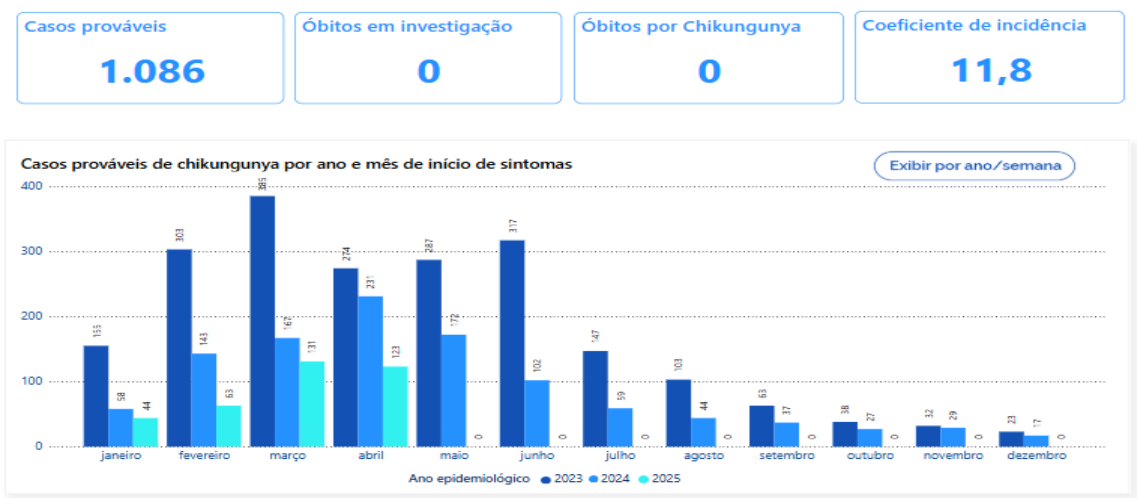
Além da transmissão por picada de mosquitos vetores, o CHIKV pode ser transmitido através de gestação, transfusões sanguíneas ou transplante. Essas duas últimas vias de transmissão tornam-se mais relevantes durante surtos. A transmissão vertical desse arbovírus pode ocorrer em todos os trimestres da gestação e, principalmente, durante o parto, nas situações de viremia materna intraparto (Constant *et al.*, 2021).

2.3 Epidemiologia

No ano de 2024, 119 países e territórios registraram transmissão local de CHIK (Organização Mundial da Saúde, 2025). No continente americano, nesse mesmo ano, até a semana epidemiológica 14, foram notificados 186.274 casos de CHIK, onde 97% dos casos foram reportados no Brasil (Organização Pan-Americana da Saúde, 2024). Desde dos primeiros casos autóctones, o Brasil é citado como um dos países com maior número de casos de CHIK registrados (Roo *et al.*, 2024). Segundo De Souza et al. (2023), entre 2016 e 2022, foram registradas sete ondas epidêmicas de CHIK no Brasil. Entre os estados do nordeste, o Ceará foi o mais afetado, registrando 77.418 casos durante as epidemias de 2016 e 2017 e na onda epidêmica de 2022.

De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), no Brasil, em 2024, foram reportados aproximadamente 265.000 casos prováveis de CHIK. A maior parte dos indivíduos infectados foi do sexo feminino (60%) e os estados com maior incidência foram Minas Gerais e Mato Grosso. Registram-se 243 óbitos devido à CHIK nesse período. No estado do Ceará, neste mesmo ano, foram registrados 1086 casos prováveis da arbovirose, dos quais 814 foram confirmados. A maior parte dos casos foi observada entre fevereiro e junho, meses onde há maior concentração de chuvas e, consequentemente, maior proliferação do vetor (Figura 5) (Ministério da Saúde, 2025).

Figura 5 – Casos prováveis de Chikungunya no Ceará em 2024.



Fonte: Ministério da Saúde (2025).

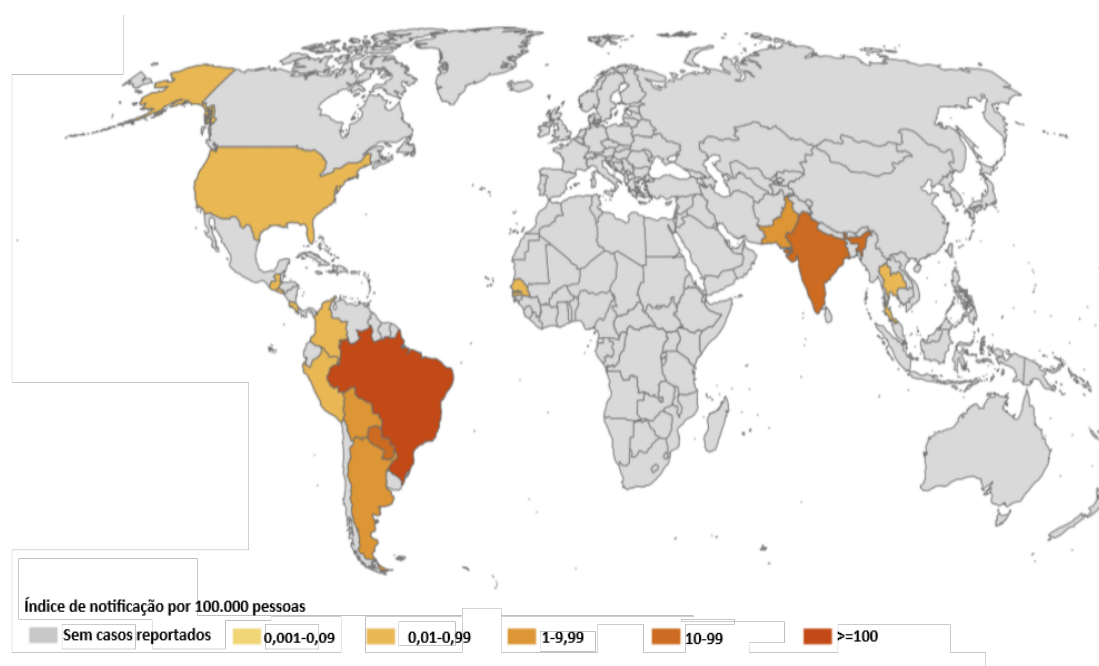
Em estudo conduzido por Freitas *et al.* (2024), que investigou o excesso de mortes por CHIK na epidemia que ocorreu em Minas Gerais, em 2023, evidenciou-se uma taxa de

mortalidade em excesso significativamente 60 vezes maior do que as mortes reportadas pela vigilância epidemiológica, onde constavam apenas 15 óbitos confirmados. Trabalhos como este, além de demonstrarem a subnotificação de mortes pela doença, realçam o real impacto da infecção pelo CHIKV em regiões com altas taxas de transmissão.

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas residentes em áreas tropicais e subtropicais estejam expostas ao CHIKV. Com as mudanças climáticas, as regiões temperadas, como Estados Unidos e China, passaram a apresentar maior risco de epidemia de CHIK (Souza *et al.*, 2024) (Figura 6).

Quando se avaliou a relação entre presença de comorbidades e óbitos por CHIK, notou-se que 67,5% dos indivíduos que foram a óbito apresentavam, no mínimo, uma comorbidade, sendo as mais comuns a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o *Diabetes Melitus* (DM) (Brasil, 2024). Outros fatores, relacionados aos hábitos de vida, podem resultar em piores desfechos relacionados ao CHIKV, como a ingestão excessiva de álcool (Constant *et al.*, 2021). Idosos, recém-nascidos e pessoas portadoras de comorbidades apresentam maior risco de óbito pela CHIK, com estimativa de 1 caso fatal para cada 1000 doentes (Schwartz; Albert, 2010).

Figura 6 – Distribuição mundial de casos reportados de CHIK de março de 2024 a fevereiro de 2025.



Fonte: Adaptado de *European Centre for Disease Prevention and Control* (2025).

2.4 Fisiopatologia

Os fibroblastos e os macrófagos dérmicos são as primeiras células-alvo do CHIKV. Com a replicação do arbovírus, os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), a exemplo de fitas de RNA viral e proteínas virais, são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), como receptores Toll *like* (TLRs), TLR-3 e TLR-7, receptores semelhantes ao Gene I induzível por ácido retinoico (RIG-I) e proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (MDA5). (Lum; Ng, 2015; Ministério da Saúde, 2024; Ganesan; Duan; Reid, 2017; Gotay; Rodrigues; Yaochite, 2023).

A partir da ativação dos receptores citados, ocorre a mobilização de moléculas que ativam diversos fatores de transcrição, como fatores reguladores de interferon (IRF) e fator nuclear (NF)-kB, o que contribui na transcrição de interferons (IFN) e de várias outras citocinas (Ganesan; Duan; Reid, 2017; Gotay; Rodrigues; Yaochite, 2023). Apesar disso, o CHIKV dissemina-se para os linfonodos drenantes, e depois às demais células-alvo, como células endoteliais, epiteliais, musculares e mononucleares (Lum; Ng, 2015; Ministério da Saúde, 2024).

A defesa do hospedeiro contra os patógenos conta com as respostas imunes inata e adaptativa. Várias células do sistema imunológico participam desse processo, onde é necessário que tais células se comuniquem umas com as outras, visando ao estímulo de respostas imunes eficientes. As moléculas que atuam como “mensageiras” na resposta imunológica são denominadas citocinas (Sarrouh *et al.*, 2008).

Citocinas são moléculas polipeptídicas, glicosiladas ou não, extracelulares, com peso molecular de 8 a 30 kDa, sintetizadas por células no local da injúria ou por células do sistema imune. As citocinas possuem diversas funções, a exemplo de: ativação, inibição da proliferação e diferenciação de células; estímulo ou modulação da secreção de outras citocinas; indução da produção de anticorpos. Contudo, outro processo que conta com ação das citocinas é a manutenção da homeostase, onde tais moléculas, desde a embriogênese, executam sinalização para morte celular e morte do organismo. A atuação dessas moléculas pode ocorrer de 3 formas: autócrina, quando agem na própria célula produtora; parácrina, quando influenciam células próximas; endócrina, quando interferem em células distantes da célula produtora. Ao contrário dos hormônios, as citocinas não são armazenadas como moléculas pré-formadas (Varella; Forte, 2001; Sarrouh *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2011; Chang; Cruz; Sharma, 2024).

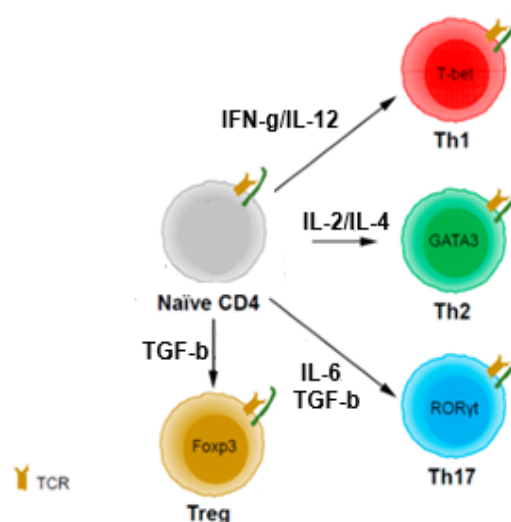
Uma característica relevante das citocinas é a pleiotropia, o que representa a

capacidade de uma mesma citocina agir sobre diversos tipos de células. Além disso, citocinas são redundantes, pois efeitos semelhantes podem ser resultado da ação de diferentes citocinas e podem ainda atuar de forma sinérgica ou antagonista. Tais moléculas podem ser produzidas em cascata e, com isso, uma citocina estimula uma célula a sintetizar outras citocinas (Oliveira *et al.*, 2011; Zhang; An, 2007). As citocinas são sintetizadas por diversos tipos de células do sistema imune, sendo os principais produtores as células T auxiliares ou *helper* (Th) e os macrófagos (Bhol *et al.*, 2024).

As células Th *naive* se diferenciam, a partir da exposição a antígenos e da expressão de fatores de transcrição específicos da linhagem, em vários subconjuntos de células T efectoras (Teff) (Zhang; An, 2007; Kaiko *et al.*, 2008; Zhu; Zhu, 2020). Os linfócitos Th *naive*, na presença de IFN- γ e IL-12, os quais induzem a expressão do fator de transcrição T-bet, através de *Signal Transducer and Activator of Transcription* 1 e 4 (STAT-1; STAT-4), são impulsionados a se diferenciar em células Th1. Enquanto que os linfócitos Th *naive*, expostos a IL-2 e IL-4, os quais promovem a liberação da proteína STAT-6 e a ativação do fator de transcrição que reconhece a sequência guanina, adenina, timina e adenina 3 (GATA-3) são orientados para o perfil Th2. Linfócitos Th9 resultam da estimulação do receptor de LT, na presença de IL-4 e TGF- β , levando à liberação de STAT-5. O perfil Th17 se origina da exposição de linfócitos Th *naive* a citocinas, como IL-6 e TGF- β , o que leva à produção de STAT-3 e ativação do fator de transcrição *related orphan receptor gamma t* (ROR γ t). Células Th *naive* expostas ao TGF- β , resultando na expressão de *Forkhead box protein 3* (FOXP3), diferenciam-se em células T reguladoras (Treg) (Furlong *et al.*, 2018; Romero-Sánchez *et al.*, 2010; Zhu; Zhu, 2020; Sun *et al.*, 2023).

As células Th1 agem na resposta imune tipo 1, promovem eliminação de parasitas intracelulares, como micobactérias e vírus e podem favorecer autoimunidade. O IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, IL-16 e IL-18 são exemplos de citocinas Th1. As células perfil Th2 atuam de forma marcante na resposta imune tipo 2, estimulando a produção de anticorpos pelo linfócito B e promovendo respostas anti-parasitárias. Podemos citar IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 como exemplos de citocinas Th2. O perfil Th17, que tem como exemplos IL-17 e IL-22, atuam na resposta imune tipo 3, participando da fisiopatologia de doenças autoimunes e eliminando bactérias e fungos. As células Tregs, por sua vez, modulam as respostas imunes das citadas células efectoras, visando à manutenção da homeostase (Furlong *et al.*, 2018; Varella; Forte, 2001; Romero-Sánchez *et al.*, 2010; Kaiko *et al.*, 2008; Goswami; Kaplan, 2011; Podolska *et al.*, 2024; Zhu; Zhu, 2020) (Figura 7). No quadro 1, compilamos informações sobre diversas citocinas, como células produtoras, características gerais e funções.

Figura 7 - Diferenciação do LT CD4+.



Fonte: Adaptado de Zhu e Zhu (2020).

Quadro 1 – Células produtoras, características gerais e funções das citocinas.

(Continua)

Citocina	Células produtoras	Características gerais	Funções	Fonte
Interferon	Células dendríticas plasmocitoides, fibroblastos, monócitos, macrófagos.	IFN tipo I inclui IFN-alfa e IFN-beta; IFN tipo II é representado pelo IFN-gama; IFN tipo III tem como exemplo IFN-lambda.	Resposta imune anti-viral; Mediadores da apoptose e da autofagia; Atividade imunorreguladora e anti-neoplásica.	Couderc e Lecuit (2015); Lum e Ng (2015); Ali <i>et al.</i> (2019); Morán <i>et al.</i> (2013).
IL-1	Monócitos, macrófagos, células dendríticas.	Duas formas: IL-1 A e IL-1 B.	Ativação de monócitos e macrófagos; adesão de leucócitos às células endoteliais; efeito pirógeno.	Varella e Forte (2001); Morán <i>et al.</i> (2013).

Quadro 1 – Células produtoras, características gerais e funções das citocinas.

(Continuação)

Citocina	Células produtoras	Características gerais	Funções	Fonte
IL-2	LT, células NK, mastócitos.	Pró-inflamatória e imunorreguladora	Atua como fator de crescimento / diferenciação de LT; Inibe respostas Th17; Desenvolvimento de Tregs.	Morán <i>et al.</i> (2013); Chang <i>et al.</i> (2018).
IL-4	LT, mastócitos, basófilos, eosinófilos.	Imunorreguladora	Diferenciação de células Th2; Ativação de LB; Modula ativação de macrófagos.	Varela e Forte (2001); Oliveira <i>et al.</i> (2001); Morán <i>et al.</i> (2013).
IL-6	LT, monócitos, fibroblastos, células endoteliais.	Potente indutor de respostas pró-inflamatórias.	Estimula liberação de MCP-1; Diferenciação de monócitos e LT; Diferenciação de LB em plasmócitos.	Lum e Ng (2015); Anaya <i>et al.</i> (2013).
IL-10	LT, monócitos, macrófagos, mastócitos, células dendríticas, células NK.	Imunorregulador.	Modula a produção de citocinas; Inibe proliferação de LT.	Saraiva, Vieira e O'Garra (2019).
IL-17A	Células Th17, células NK, macrófagos, células dendríticas.	Faz parte da família IL17: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) e IL-17F.	Atividade pró-inflamatória; Reparo tecidual; Autoimunidade; Desenvolvimento de neoplasias.	Huangfu <i>et al.</i> (2023).

Quadro 1 – Células produtoras, características gerais e funções das citocinas.

(Conclusão)

Citocina	Células produtoras	Características gerais	Funções	Fonte
IL-18	LT, Monócitos, macrófagos, células dendríticas, osteoblastos, células epiteliais.	Atividade pró- inflamatória; Modulada pela IL-18 <i>bind</i> <i>protein</i> (IL-BP).	Estímulo à proliferação de LT; aumento da síntese de GM- CSF; induz produção de IFN; inibe liberação de IL-10.	Varella e Forte (2001); Lee <i>et al.</i> (2015); Morán <i>et al.</i> (2013).
MCP-1	Células endoteliais, fibroblastos, macrófagos.	Quimiocina.	Estimula migração de monócitos para tecidos inflamados; Produzida de forma constitutiva e também após estímulos.	Deshmane <i>et al.</i> (2009).
GM-CSF	LT, especialmente Células T produtoras de GM-CSF (subconjunto de LT <i>helper</i>), células endoteliais, fibroblastos, Células NK.	Fator estimulador de colônia.	Atuam nas células progenitoras da medula óssea, estimulando proliferação celular; Favorece a polarização de macrófagos e aumenta a capacidade de apresentação de antígenos; Autoimunidade.	Lee, Achuthan e Hamilton (2020).

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: MCP-1 - Proteína quimioatraente de monócitos-1; GM-CSF - Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

A atividade anti-viral do IFN pode explicar a linfopenia observada na CHIK. Provavelmente, os IFNs tanto estimulam a liberação de quimiocinas, como o ligante 10 da quimiocina CXC (CXCL10), que estimulam a migração de linfócitos da circulação para os tecidos infectados, como também induzem morte celular de linfócitos (Schwartz; Albert, 2010).

Estudos *in vitro*, utilizando osteoblastos de homens saudáveis, mostraram que essas células ósseas podem ser infectadas por CHIKV e que são produtoras de interleucina-6 (IL-6).

Tal citocina atua induzindo a liberação da proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), um quimioatraente de monócitos e macrófagos. Essas células participam da resposta imune contra CHIKV, principalmente nas 2 primeiras semanas de infecção, são consideradas veículos para a disseminação do arbovírus e servem como reservatórios celulares para infecção crônica por CHIKV. Trabalhos utilizando tecidos articulares de camundongos infectados com CHIKV detectaram células NK juntamente com IL-12, citocina que estimula a ação dessas células citotóxicas (Lum; Ng, 2015).

A resposta imune elaborada pode eliminar o CHIKV em, aproximadamente, 7 dias após a infecção. Paralelamente, nota-se ativação da imunidade adaptativa contra o arbovírus, iniciando-se respostas imunes de LT, LB e anticorpos (Schwartz; Albert, 2010).

As células T CD8⁺ são ativadas ainda na fase aguda e as células T CD4⁺ são atuantes principalmente na fase crônica de CHIK. As células Tregs também atuam na fase crônica da arbovirose, onde possuem papel modulador, pois inibem seletivamente as células T CD4⁺ efectoras (Gotay; Rodrigues; Yaochite, 2023). As células B, por sua vez, produzem anticorpos específicos contra CHIKV, sobretudo, isótipo IgG3. Um dos principais estímulos à síntese desses anticorpos é a carga viral (Lum; Ng, 2015).

Os anticorpos produzidos na infecção pelo CHIKV são direcionados à glicoproteína E2 do envelope (Tanabe *et al.*, 2018). Essas imunoglobulinas agem de diversas formas: por opsonização do vírus, o que interfere no reconhecimento do receptor na membrana da célula-alvo, dificultando a entrada do CHIKV por endocitose; por ligação às proteínas estruturais virais na membrana da célula hospedeira, interferindo no brotamento dos vírions; por meio de citotoxicidade celular mediada por anticorpos, onde células infectadas são destruídas por células T e células NK; por favorecer a fagocitose celular dependente de anticorpos, realizada por macrófagos (Constant *et al.*, 2021). Apesar do papel neutralizante desses anticorpos, o antígeno e o RNA do CHIKV foram encontrados em biópsias de tecidos muscular e sinovial de indivíduos com manifestações crônicas de doença. Macrófagos sinoviais e células satélites musculares podem representar reservatórios para tal vírus na infecção persistente (Silva; Dermody, 2017).

Em modelos de infecção crônica por CHIKV, utilizando camundongos com deficiência do gene *Recombination Activating 1* (RAG1), o que resulta em animais desprovidos de células B e T maduras, notou-se persistência de material genético do CHIKV em tecidos articulares. Esse achado enfatiza a importância da atividade dessas células de defesa na fisiopatologia da doença articular por CHIK (Hawman *et al.*, 2013). Deve-se salientar que, a persistência de antígenos virais na cartilagem, um nicho imunoprivilegiado, contribui para

migração e ativação de macrófagos, LT e células NK, que liberam citocinas pró-inflamatórias, como IFN, IL-6 e IL-8, as quais levam à apoptose de fibroblastos e erosão da articulação (Lozano-Parra *et al.*, 2025).

Estudos de coorte evidenciaram ainda ativação de osteoclastos na infecção por CHIKV, que são oriundos de macrófagos ativados, explicando as erosões ósseas de pacientes que evoluem com acometimento articular crônico (Gasque *et al.*, 2016).

Além das citocinas citadas, outras moléculas como TNF-alfa, IL-7, IL-12, IL-15 e IL-27 também foram detectadas no soro de pacientes acometidos pela CHIK. (Lum; Ng, 2015; Chirathaworn *et al.*, 2020; Cavalcanti *et al.*, 2019). Diversos estudos têm enfatizado o papel das citocinas na resposta imune de CHIK, ao se comparar os níveis sérios dessas moléculas em pacientes infectados com indivíduos hígidos (Quadro 2) (Lozano-Parra *et al.*, 2025).

Quadro 2 – Citocinas relacionadas à fisiopatologia de CHIK.

(Continua)

Citocina	Atuação na infecção por CHIKV	Fonte
IFN-gama	Correlação com artralgias intensas na fase aguda.	Chirathaworn <i>et al.</i> (2020).
IL-1B	Níveis aumentados na fase aguda e associados à doença articular grave.	Couderc e Lecuit (2015); Silva e Dermody (2017); Venugopalan, Ghorpade e Chopra (2014).
IL-2	Níveis reduzidos na fase aguda sugeridos como preditores de artralgia persistente.	Chirathaworn <i>et al.</i> (2020).
IL-4	Secreção reduzida durante fase convalescente, correlacionando-se à artralgia persistente; Níveis reduzidos na fase aguda sugeridos como preditores de artralgia persistente.	Babu <i>et al.</i> (2023); Chirathaworn <i>et al.</i> (2020).
IL-6	Níveis elevados na fase aguda; Associada à gravidade de sintomas e à artralgia persistente; Níveis elevados também na fase crônica.	Lum e Ng (2015); Couderc e Lecuit (2015); Chirathaworn <i>et al.</i> (2013).
IL-10	Secreção reduzida durante fase convalescente, correlacionando-se à artralgia persistente; Níveis aumentados em paciente recuperados, quando comparados aos pacientes com sintomas agudos e crônicos.	Babu <i>et al.</i> (2023); Chirathaworn <i>et al.</i> (2020).

Quadro 2 – Citocinas relacionadas à fisiopatologia de CHIK.

(Conclusão)

Citocina	Atuação na infecção por CHIKV	Fonte
IL-17A	Níveis séricos se correlacionaram com número de articulações edemaciadas; Níveis elevados na fase crônica.	Chirathaworn <i>et al.</i> (2020); Couderc e Lecuit (2015).
IL-18	Concentrações elevadas na fase aguda.	Chirathaworn <i>et al.</i> (2013); Ninla-Aesong, Mitarnun e Noipha (2019).
MCP-1	Associação entre níveis séricos e gravidade de sintomas; Concentrações elevadas na fase aguda.	Babu <i>et al.</i> (2023); Chirathaworn <i>et al.</i> (2020)
GM-CSF	Concentrações elevadas na fase aguda.	Chirathaworn <i>et al.</i> (2020).

Fonte: Elaborado pela autora.

2.5 Manifestações clínicas

A infecção pelo CHIKV pode ser dividida em três fases: aguda, com duração de sete a catorze dias; pós-aguda, durando de catorze dias até três meses; crônica, quando os sintomas persistem por mais de três meses. Cerca de metade dos indivíduos infectados pode evoluir para fase crônica (Ministério da Saúde, 2024; Marques *et al.*, 2017).

Habitualmente, CHIK resulta em um quadro autolimitado de febre alta, mialgias, *rash*, poliartralgia e/ou poliartrite. As dores articulares acometem 90% dos indivíduos sintomáticos e podem persistir por anos (Lum; Ng, 2015; Constant *et al.*, 2021). Uma das características mais relevantes da CHIK é a persistência dos sintomas articulares por semanas e até anos, com a possibilidade de recidivas e casos de artrites destrutivas (Couderc; Lecuit, 2015). As manifestações clínicas de CHIK são semelhantes às de dengue e às da Zika e essas doenças representam dois relevantes diagnósticos diferenciais (Ganesan; Duan; Reid, 2017).

Os achados laboratoriais mais comuns são linfopenia e neutropenia, mas, também são descritos elevação de transaminases, aumento de creatinofosfoquinase (CPK) e elevação de creatinina (Lum; Ng, 2015; Constant *et al.*, 2021; Ganesan; Duan; Reid, 2017).

O quadro de artrite pelo CHIKV é geralmente poliarticular, bilateral e simétrico, afetando tornozelos, punhos, ombros, interfalangeanas, joelhos e cotovelos. A artralgia possui intensidade variável (Couderc; Lecuit, 2015).

Na fase aguda, predominam sintomas de poliartralgia, febre, fadiga, mialgia e

prurido. O *rash* surge entre o terceiro e quarto dia de sintomas (Figura 8). Necessário destacar que idosos podem permanecer afebris nessa fase. Na fase pós-aguda, além das queixas osteomusculares (Figura 9), podem ser notadas parestesias. Por último, na fase crônica, ocorre persistência das dores osteomusculares, que podem ser intensas e incapacitantes. A dores neuropáticas também podem permanecer (Ministério da Saúde, 2024).

Figura 8 – Lesões eritematosas por Chikungunya.



Fonte: Ministério da Saúde (2024).

Figura 9 – Artrites por Chikungunya.



Fonte: Ministério da Saúde (2024).

Atualmente, além das três fases da doença citadas, discutem-se os conceitos de Chikungunya com manifestações extra-articulares e Chikungunya grave, os quais acometem, comumente, pacientes nas fases aguda e pós-aguda. Primeiramente, as manifestações extra-articulares podem ser definidas como manifestações sistêmicas de acometimento de órgãos e sistemas, associados ou não às alterações articulares, resultantes de ação direta do CHIKV, da resposta inflamatória ou descompensação de comorbidades. Como exemplos, podemos citar as manifestações: cardíacas, como miocardite e arritmias; respiratórias, como pneumonite e hemorragia alveolar; neurológicas, como encefalite, mielite e síndrome de Guillain-Barré; renais, como nefrite intersticial aguda. Chikungunya grave, por sua vez, pode ser definida como agravamento clínico do paciente, evoluindo para falência orgânica de, no mínimo, um órgão ou

sistema, com risco de óbito ou necessidade de internação hospitalar. As disfunções orgânicas podem ser cardíacas, respiratórias, hematológicas, neurológicas ou renais e podem não ser acompanhadas de manifestações articulares. Recém-nascidos, idosos e pessoas com comorbidades representam populações de risco para formas graves de CHIK (Ministério da Saúde, 2024).

2.6 Diagnóstico

O Ministério da Saúde sugere a utilização de critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito de CHIK. Os critérios clínicos são início abrupto de febre $>38,5^{\circ}\text{C}$ e artralgia/artrite intensa de início agudo não explicada por outras condições médicas. Os critérios epidemiológicos são indivíduos que residem ou visitaram área endêmica ou epidêmica no prazo de 15 dias antes do início dos sintomas ou têm vínculo epidemiológico com caso confirmado. Por último, os critérios laboratoriais são: isolamento do CHIKV por cultura; presença de RNA do CHIKV avaliada por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR); presença de anticorpos IgM específicos para CHIKV; aumento de quatro vezes nos valores de Imunoglobulina G (IgG) específicos para CHIKV em amostras colhidas com, pelo menos, 10-14 dias de intervalo; detecção de anticorpos neutralizantes contra CHIKV por teste de neutralização por redução de placa (PRNT) (Marques *et al.*, 2017).

Os anticorpos específicos contra CHIKV IgM e IgG são detectados no soro dos doentes durante a fase aguda da doença (Couderc; Lecuit, 2015). Após 5 a 7 dias do início dos sintomas de CHIK, os anticorpos IgM são detectados, atingem níveis máximos semanas depois da infecção e começam a diminuir nos próximos meses. A IgG passa a ser produzidas 7 a 10 dias após o início da doença (Silva; Dermody, 2017).

A identificação dos anticorpos contra o CHIKV é realizada por meio de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e as amostras devem ser coletadas a partir do sexto dia de sintomas. Amostras para técnica RT-PCR necessitam ser coletadas até o quinto dia de sintomas e para PRNT, idealmente, devem ser usadas amostras pareadas de fases convalescentes, sendo a primeira delas a partir do sexto dia e a segunda amostra com 15 dias da primeira coleta (Ministério da Saúde, 2024).

2.7 Tratamento

Quanto ao manejo da CHIK, na fase aguda, utilizam-se analgésicos, como dipirona

e paracetamol, para alívio da dor e controle da febre. Sugere-se evitar os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) nesse momento, pelo risco de sangramento e de lesão renal. Opioides e relaxantes musculares (ciclobenzaprina) podem ser usados nesse momento. Na fase pós-aguda, podem ser empregados AINEs, analgésicos e opioides. A prednisona pode ser prescrita, visando ao controle do componente inflamatório das artrites. Além disso, para dor neuropática, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina). Na fase crônica, o medicamento de primeira linha é a hidroxicloroquina. Caso não haja resposta a essa droga, deve ser usado o metotrexato. Casos de poliartrite grave e persistente, que não respondem às drogas sintéticas citadas, podem ser tratados com agentes imunobiológicos (Ministério da Saúde, 2024).

2.8 Justificativa

Desde 2004, a reemergência do CHIKV tornou-se um problema de saúde pública. Milhões de casos graves, artropatia crônica e deformante por CHIK foram registrados nos cinco continentes (Weaver; Forrester, 2015).

Segundo Roo *et al.* (2024) foram registrados 18,7 milhões de casos de CHIK em 110 países, entre 2011 e 2020, a maioria desses casos na América Latina e no Caribe. O prejuízo econômico secundário ao CHIKV, nesse período, foi estimado em 2,8 bilhões de dólares em custos diretos e 47,1 bilhões de dólares em custos indiretos. Chikungunya continua sendo um motivo de preocupação das autoridades sanitárias, tendo em vista que o risco global de infecção é relevante, pois, mosquitos vetores seguem se disseminando, favorecidos pela globalização, urbanização e mudanças climáticas, o que maximiza a possibilidade de novos surtos da doença, sobretudo, em países em desenvolvimento.

Além do ônus financeiro, a artropatia crônica pelo CHIKV pode impactar negativamente na qualidade de vida dos doentes, os quais podem apresentar redução da capacidade funcional por dor e rigidez, o que contribui para o sofrimento mental (Cervino; Campos, 2022).

Até o momento, não há tratamento antiviral específico disponível para CHIK (Chirathaworn *et al.*, 2013) e nem biomarcadores validados para prognóstico. Porém, alguns trabalhos têm citado as citocinas como potenciais biomarcadores, associados à gravidade e à cronificação da doença, podendo se tornar alvos terapêuticos, a exemplo da interleucina 1 beta (IL-1b). Os biomarcadores disponíveis atualmente, como enzimas hepáticas transaminases, são inespecíficos e não possuem relação com a evolução da CHIK (Ferreira *et al.*, 2021; Thanapati

et al., 2025).

No estudo de Souza *et al.* (2024), que investigou a fisiopatologia de CHIK com ênfase em desfechos fatais, notou-se que as mortes estavam associadas à disfunção de múltiplos órgãos e à injúria do sistema nervoso central. Entre os fatores do hospedeiro que contribuíram para óbito, citou-se secreção aumentada de citocinas nos pacientes que faleceram, quando comparada aos sobreviventes e aos controles.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o perfil de citocinas detectadas no plasma de pacientes do sexo feminino com diagnóstico confirmado de Chikungunya nas fases aguda, pós-aguda e crônica e que são acompanhadas em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) de Fortaleza, Ceará.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar quais citocinas e suas concentrações estão presentes nas três fases da doença da população feminina em estudo;
- Verificar se há associação entre os níveis de concentração de citocinas e dores articulares persistentes devido CHIK;
- Investigar se há correlação entre os níveis de citocinas e a presença de comorbidades nas pacientes avaliadas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local e tipo de estudo

Tratou-se de um estudo de coorte prospectivo, observacional, analítico, que incluiu pacientes do sexo feminino acometidos por CHIK e que foram acompanhados na Unidade Básica de Saúde (UBS) Anastácio Magalhães, de Fortaleza, Ceará, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2024. Esse trabalho é uma subamostra do projeto Rede de Pesquisa Clínica e Aplicada em Chikungunya (REPLICK), coorte prospectiva multicêntrica brasileira sobre CHIK (Duarte *et al.*, 2023).

De acordo com dados do último censo demográfico de 2022, a população de Fortaleza é de aproximadamente 2.500.000 pessoas. Devido à grande extensão deste município, os 121 bairros são divididos em territórios administrativos, as secretarias regionais (SR). Atualmente, Fortaleza apresenta 12 secretarias regionais, onde a UBS Anastácio Magalhães faz parte da SR 3 (Prefeitura Municipal de Fortaleza, 2021).

A secretaria regional 3 inclui uma população estimada em 230.063 mil habitantes e abrange 13 bairros: Amadeu Furtado, Antônio Bezerra, Farias Brito, Monte Castelo, Olavo Oliveira, Padre Andrade, Parque Araxá, Parquelândia, Presidente Kennedy, Quintino Cunha, Rodolfo Teófilo, São Gerardo e Vila Ellery (Prefeitura Municipal de Fortaleza, 2025).

4.2 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão neste estudo, foram utilizados: mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, residentes em uma área importante do ponto de visto epidemiológico para CHIK, com quadro clínico sugestivo de CHIK e diagnóstico confirmado por meio de RT-PCR. Incluíram-se apenas mulheres nesse trabalho pois representavam a maior parte das amostras de sangue registradas pelo REPLICK, com poucas amostras de sangue de homens para comparação. Além disso, as pacientes do sexo feminino eram mais assíduas que os homens nas cinco consultas realizadas, contribuindo para menor quantidade de perdas ao longo do seguimento.

4.3 Critérios de exclusão

Mulheres portadoras de artropatias inflamatórias autoimunes, tais como artrite

reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e espondiloartrite axial (EPA) e outras doenças febris agudas, como dengue e zika, confirmadas por meio de sorologia ou RT-PCR, não participaram desse estudo.

4.4 Considerações éticas

De acordo com a Resolução nº 466/2016, os aspectos éticos foram respeitados, sendo esclarecido o objetivo do estudo aos participantes. Na ocasião da coleta de dados foi obtida assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O projeto foi submetido e aprovado pelo CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 07936919.8.1001.5262 e Número do Parecer: 3.352.657, em 28/05/2019.

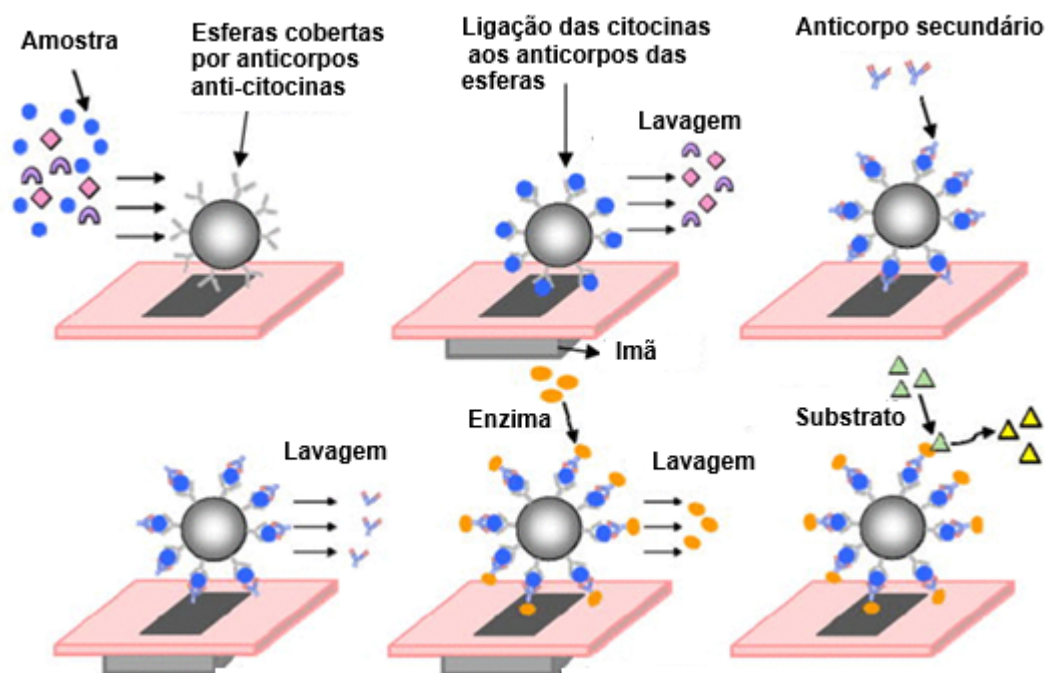
4.5 Coleta e análise dos dados

A pesquisa foi realizada a partir de coletas de amostras de sangue, sendo utilizado o plasma para dosagem de citocinas. Tais amostras foram obtidas após consultas médicas na UBS, nos cinco seguintes momentos: na fase aguda, logo após primeiros sintomas de CHIK; durante a fase pós-aguda, 21 dias após primeiros sintomas; no início da fase crônica da CHIK, 90 dias após surgimento de sintomas; ainda na fase crônica, 180 e 360 dias após diagnóstico.

Amostras de sangue de 40 pacientes e 10 controles (mulheres com idade superior a 18 anos, sem comorbidades, que não usavam medicamentos e com sorologia para CHIK IgM e IgG não reagentes) foram incluídas neste estudo. Além das amostras de sangue, foram obtidos, por meio de questionários, dados epidemiológicos e clínicos das participantes da pesquisa, tais como idade, procedência, comorbidades, como HAS, DM, asma e Doença arterial coronariana (DAC), e presença e persistência de dores articulares (artralgias presentes por mais de 3 meses).

A análise do perfil de citocinas foi realizada a partir de ensaios Milliplex® (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) com os dez analitos (GM-CSF, INF-gama, IL-1 B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-18, MCP-1) seguindo as orientações do manual do fabricante (Figura 10) (Pereira Filho, 2023; Merck, 2021).

Figura 10 – Representação esquemática do ensaio Milliplex.



Fonte: Adaptado de Lin *et al.* (2013).

Cada placa utilizada no ensaio possui 96 poços, onde são depositados padrões de calibração (16 poços), controles (4 poços) e amostras (76 poços) (Figura 11). Utilizaram-se 25 microlitros de plasma por poço. As esferas conjugadas aos anticorpos são misturadas às amostras. Essa mistura pode ser incubada por 2 horas, em temperatura ambiente (20-24° C) ou durante a noite (4-8 °C) sob agitação (Figura 12) (Merck, 2021).

Figura 11 – Placa com 96 poços usada no ensaio Milliplex.



Fonte: Acervo da autora.

Figura 12 – Placa em processo de incubação.



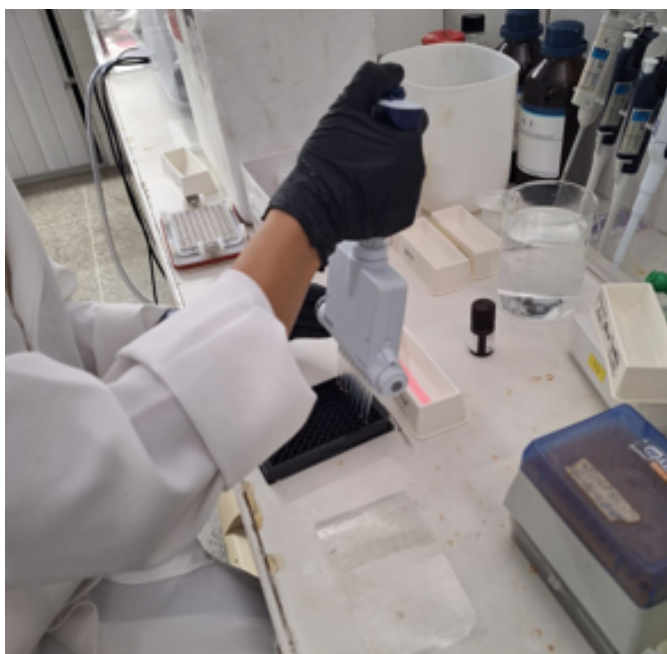
Fonte: Acervo da autora.

As citocinas presentes nas amostras se ligam aos anticorpos nas esferas. Após essa etapa, deve-se lavar cuidadosamente as amostras, visando à remoção de moléculas não vinculadas às esferas. Em seguida, adiciona-se um coquetel de anticorpos detectores biotinizados (anticorpos secundários). Após esse processo, realiza-se lavagem da placa, para remoção de anticorpos biotinizados não ligados às citocinas (Merck, 2021).

Posteriormente, um reagente conjugado à enzima peroxidase, a estreptavidina-PE, é adicionado para detectar as citocinas presentes (Figura 12). O substrato é também adicionado,

o qual irá reagir com peroxidase. Uma nova incubação é necessária, com 30 minutos de duração, em temperatura ambiente, visando à ligação dos anticorpos conjugados à estreptavidina-PE. Finalmente, novas 3 lavagens são executadas, com 5 minutos cada uma. Terminada essa etapa, as partículas são analisadas por um leitor Milliplex, o qual detecta a fluorescência emitida. O software Xporent analisa os dados obtidos e calcula as concentrações das citocinas, as quais são expressas em picogramas por mililitro (pg/mL). Por fim, os resultados são validados, comparando-se com os padrões de calibração e com os controles (Figuras 13 e 14) (Lin *et al*, 2013; Merck, 2021).

Figura 13 – Adição de estreptavidina-PE às amostras.



Fonte: Acervo da autora.

Figura 14 – Análise das amostras pelo leitor Milliplex.



Fonte: Acervo da autora.

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequência relativa em porcentagem. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foram usados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme frequências esperadas. As variáveis contínuas foram avaliadas primeiramente quanto à normalidade, utilizando o teste de Shapiro-Wilk, bem como por meio da análise gráfica dos gráficos Q-Q e histogramas, além de medidas quantitativas de dispersão, assimetria e curtose. Variáveis consideradas normais foram apresentadas como média \pm desvio padrão, e as não normais, como mediana e amplitude interquartil. Para variáveis contínuas, as comparações entre dois grupos independentes foram realizadas usando o teste t de Student ou Mann-Whitney, conforme a normalidade dos dados.

Para as comparações envolvendo múltiplos tempos em grupos dependentes (dados pareados), foi empregado o teste de Friedman. Quando este revelou diferença global significativa ($p < 0,05$), as comparações múltiplas foram feitas utilizando o teste de Wilcoxon pareado com ajuste de Holm para controlar o erro tipo I. Resultados do teste de Friedman que foram significativos indicaram a existência de uma tendência global de mudança ao longo dos tempos; entretanto, diferenças específicas entre pares individuais poderiam não ser significativas após a correção estatística para múltiplas comparações, revelando um efeito global significativo sem que necessariamente houvesse diferenças pontuais detectáveis entre tempos individuais.

Para visualizar graficamente a dinâmica das variáveis contínuas (citocinas) ao longo dos períodos analisados, foram construídos gráficos *alluvial plot*, categorizando as variáveis em níveis qualitativos ("baixo", "médio" e "alto"). Para isso, os níveis de citocinas foram categorizados conforme tercís (menor que o percentil 33 = "baixo", valores entre os percentis 33 e 66 = "médio" e valores acima do percentil 66 = "alto").

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas utilizando o software R (versão 4.3.1; R Core Team 2021), incluindo os pacotes *tidyverse*, *ggplot2*, *ggpubr*, *moments*, *rstatix*, *flextable* e *ggalluvial*.

5 RESULTADOS

5.1 Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya, níveis de citocinas e comparações com o grupo controle sadio

Foram analisadas 40 mulheres com diagnóstico confirmado de chikungunya, com idade média de $47,3 \pm 16,4$ anos. O grupo controle foi composto por 10 mulheres sadias. Dor persistente foi relatada por mais da metade das pacientes (57,9%), enquanto comorbidades estavam presentes em 45,0% dos casos. Dentre estas, destacaram-se diabetes mellitus (17,5%) e hipertensão arterial sistêmica (27,5%). As medicações usadas devido CHIK no D0 mais frequentemente citadas pelas pacientes incluíram dipirona (62,5%), AINEs (90,0%) e paracetamol (27,5%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas - comorbidades e medicações em uso das pacientes com chikungunya incluídas no estudo.

Variáveis	Pacientes com Chikungunya (n=40) ¹
Pacientes	40 (100,0%)
Idade (anos)	47,3 ± 16,4
Dores Persistentes	22 (57,9%)
Comorbidades	18 (45,0%)
Diabetes Mellitus	7 (17,5%)
Asma	2 (5,0%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	11 (27,5%)
Doença Arterial Coronariana	7 (17,5%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1 (2,5%)
Acidente Vascular Cerebral	1 (2,5%)
Uso de Medicação	36 (90,0%)
AINE	9 (22,5%)
Dipirona	25 (62,5%)
Paracetamol	11 (27,5%)
Opioides	2 (5,0%)
Pregabalina	1 (2,5%)
Dexametasona	1 (2,5%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão.

Os níveis de citocinas das pacientes com chikungunya foram avaliados no período D0 e com grupo controle. Das 40 pacientes incluídas no estudo, 38 mulheres compareceram para coleta de amostras de sangue nesse período. Não foi observada diferença significativa na maioria das comparações. Contudo, pacientes com chikungunya apresentaram níveis significativamente menores de IL-18 quando comparados ao grupo controle [581,7 (225,0 - 5.010,6) pg/mL vs. 5.256,4 (5.003,5 - 5.728,1) pg/mL, $p = 0,012$] nesse período (Tabela 2).

Tabela 2 - Níveis de citocinas em D0 de amostras de sangue de pacientes com chikungunya e comparação com o grupo controle.

Variáveis	Controles (n=10) ¹	CHIKV (n=38) ¹	p-valor ²
GM-CSF pg/mL (D0)	36.495,1 (20.001,3 – 4.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,743
IFN- γ pg/mL (D0)	10,850,7 (10.001,1 – 20.000,0)	4.348,0 (1.088,0 – 11.116,9)	0,128
IL-1 β pg/mL (D0)	18.877,8 (2,9 – 25.000,0)	9,695,2 (489,1 – 23.265,5)	0,792
IL-2 pg/mL (D0)	8,143,9 (5.000,5 – 15.062,0)	5,652,5 (5.000,1 – 10.000,0)	0,440
IL-4 pg/mL (D0)	7,822,1 (5.000,2 – 10.075,1)	5,302,9 (5.000,1 – 10.000,0)	0,508
IL-6 pg/mL (D0)	1.886,8 (1,4 – 7.325,8)	1,039,0 (11,0 – 2.377,2)	0,533
IL-10 pg/mL (D0)	20,004,6 (12.737,3 – 25.305,9)	6,774,3 (2.109,5 – 20.011,4)	0,128
IL-17A pg/mL (D0)	11.884,0 (10.003,2 – 19.357,7)	10,001,5 (3.573,4 – 11.289,4)	0,095
IL-18 pg/mL (D0)	5.256,4 (5.003,5 – 5.728,1)	581,7 (225,0 – 5.010,6)	0,012
MCP-1 pg/mL (D0)	2.411,3 (649,0 – 442.488,7)	807,0 (354,4 – 25.332,8)	0,228

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. ⁽²⁾ Teste de Mann Whitney foi usado para as comparações.

5.2 Análise do uso de corticoides na fase pós-aguda pelos pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas

Os níveis de citocinas foram avaliados no D21, fase pós-aguda, nos pacientes que usaram ou não os corticoides (prednisona). Das 32 pacientes que compareceram na consulta do D21, 10 delas (31,25%) estavam em uso de corticoides. Não se observou diferença significativa nos níveis de citocinas entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Níveis de citocinas de pacientes e comparações conforme uso de corticoide no D21.

Variáveis	Sem uso de corticoide (n=22) ¹	Com uso de corticoide (n=10) ¹	p-value ²
GM-CSF pg/mL (D21)	20.001,3 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,076
IFN- γ pg/mL (D21)	10.004,8 (5.395,9 – 16.253,2)	12.180,0 (4.328,3 – 20.000,0)	0,365
IL-1 β pg/mL (D21)	12.501,7 (4,3 – 25.000,0)	17.569,3 (6,858,8 - 35,504,8)	0,366
IL-2 pg/mL (D21)	5.000,3 (3.453,2 – 8.801,4)	5.783,9 (2.600,6 – 10.000,0)	0,467
IL-4 pg/mL (D21)	5.000,4 (5.000,2 – 10.000,0)	10.000,0 (5.000,1 – 10.000,0)	0,267
IL-6 pg/mL (D21)	81,6 (1,5 – 3.431,1)	2.274,2 (1.229,4 – 3.084,7)	0,454
IL-10 pg/mL (D21)	20.003,9 (20.001,0 – 27.096,7)	22.906,9 (20.005,8 – 30.560,4)	0,307
IL-17A pg/mL (D21)	10.005,4 (10.002,0 – 13.370,0)	11.782,7 (10.001,5 – 20.000,0)	0,628
IL-18 pg/mL (D21)	5.006,5 (5.003,2 - 5.343,2)	5.387,8 (5.003,3 – 5.597,4)	0,286
MCP-1 pg/mL (D21)	2.657,9 (438,2 – 195.323,1)	2.094,9 (1.455,0 – 195.721,9)	0,948

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. ⁽²⁾ Teste de Mann Whitney foi usado para as comparações.

5.3 Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas e sua relação com presença de dores persistentes

Foram avaliadas as características clínicas de pacientes com chikungunya conforme a presença ou ausência de dores persistentes (consulta em D90). Observou-se que a maioria das variáveis clínicas e de uso de medicamentos não apresentou diferença significativa entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Continua)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
Pacientes	16 (100,0%)	22 (100,0%)	-

Tabela 4 - Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Conclusão)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
Idade (anos)	44,3 ± 20,0	49,4 ± 14,0	0,289
Comorbidades	6 (40,0%)	10 (47,6%)	0,65
Diabetes Mellitus	4 (26,7%)	3 (14,3%)	0,618
Asma	1 (6,7%)	1 (4,8%)	>0,999
Hipertensão Arterial Sistêmica	1 (6,7%)	9 (42,9%)	0,057
Doença Arterial Coronariana	1 (6,7%)	5 (23,8%)	0,174
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0 (0,0%)	1 (4,8%)	>0,999
Acidente Vascular Cerebral	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,864
Uso de Medicação	13 (86,7%)	19 (90,5%)	0,72
AINE	1 (6,7%)	6 (28,6%)	0,102
Dipirona	11 (73,3%)	11 (52,4%)	0,204
Paracetamol	3 (20,0%)	6 (28,6%)	0,558
Opioides	0 (0,0%)	2 (9,5%)	0,623
Pregabalina	0 (0,0%)	1 (4,8%)	>0,999
Dexametasona	0 (0,0%)	1 (4,8%)	>0,999

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão. ⁽²⁾ Teste t de Student foi usado para dados contínuos e teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para dados categóricos.

Além disso, foi analisado o envolvimento dos níveis de citocinas entre pacientes com chikungunya com a presença de dores persistentes. Observou-se que os níveis não diferiram significativamente entre os grupos nos períodos analisados (Tabela 5).

Tabela 5 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Continua)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
GM-CSF pg/mL (D0)	20.001,3 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,544
GM-CSF pg/mL (D21)	30.000,6 (20.001,3 – 40.000,0)	30.000,6 (20.001,3 – 40.000,0)	0,728

Tabela 5 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Continuação)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
GM-CSF pg/mL (D90)	26.667,5 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,643
GM-CSF pg/mL (D180)	20.001,3 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,418
GM-CSF pg/mL (D360)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,405
IFN- γ pg/mL (D0)	10.003,7 (1.620,5 – 11.717,4)	3.355,3 (1.031,6 – 11.104,8)	0,324
IFN- γ pg/mL (D21)	10.008,9 (791,3 – 12.506,3)	10.007,6 (10.002,8 – 20.000,0)	0,630
IFN- γ pg/mL (D90)	11.164,5 (10.000,4 – 16.667,2)	10.109,4 (10.000,8 – 17.482,3)	0,852
IFN- γ pg/mL (D180)	10.004,1 (10.000,7 – 20.000,0)	10.455,5 (10.000,7 – 20.000,0)	0,627
IFN- γ pg/mL (D360)	10.698,4 (10.000,9 – 20.000,0)	10.005,8 (10.003,5 – 12.380,3)	0,620
IL-1 β pg/mL (D0)	12.302,9 (2.648,0 – 23.265,5)	9.086,1 (489,1 – 21.867,6)	0,872
IL-1 β pg/mL (D21)	11.992,2 (3,2 – 25.000,0)	12.501,7 (54,3 – 25.000,0)	0,718
IL-1 β pg/mL (D90)	3.184,4 (2,2 – 16.667,3)	18.164,3 (4.377,8 – 39.104,0)	0,071
IL-1 β pg/mL (D180)	12.503,0 (1.546,6 – 21.801,4)	17.956,3 (7,8 – 25.000,0)	0,642
IL-1 β pg/mL (D360)	21.341,8 (6,5 – 42.494,8)	12.503,3 (16,6 – 17.956,3)	0,495
IL-2 pg/mL (D0)	5.001,9 (5.000,2 – 13.871,6)	5.851,5 (3.520,4 – 10.000,0)	0,553
IL-2 pg/mL (D21)	5.000,2 (1.906,3 – 5.448,6)	5.244,2 (5.000,1 – 10.000,0)	0,336
IL-2 pg/mL (D90)	3.761,5 (827,8 – 5.906,4)	7.340,9 (5.000,3 – 22.376,7)	0,072
IL-2 pg/mL (D180)	5.002,1 (5.000,3 – 9.208,4)	5.832,5 (4.183,5 – 12.919,6)	0,759
IL-2 pg/mL (D360)	15.525,8 (7.862,8 – 24.931,7)	8.933,4 (5.000,8 – 13.384,1)	0,113
IL-4 pg/mL (D0)	5.000,3 (5.000,1 – 10.000,0)	8.163,6 (1.398,9 – 10.000,0)	0,651
IL-4 pg/mL (D21)	6.050,4 (5.000,1 – 10.000,0)	5.495,1 (5.000,2 – 10.000,0)	0,610
IL-4 pg/mL (D90)	6.666,8 (5.000,1 – 9.938,9)	5.420,8 (5.000,2 – 10.000,0)	0,574

Tabela 5 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Continuação)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
IL-4 pg/mL (D180)	5.000,4 (5.000,2 – 10.000,0)	6.510,1 (5.000,1 – 10.000,0)	0,674
IL-4 pg/mL (D360)	9.387,2 (5.000,8 – 27.329,2)	6.515,9 (5.000,4 – 7.294,2)	0,264
IL-6 pg/mL (D0)	1.859,5 (2,2 – 2.895,9)	1.030,0 (149,5 – 1.832,2)	0,590
IL-6 pg/mL (D21)	1.829,5 (1,4 – 3.084,7)	1.415,3 (2,1 – 3.084,7)	0,848
IL-6 pg/mL (D90)	2,8 (1,1 – 18.445,1)	3.692,6 (657,1 – 7.950,2)	0,267
IL-6 pg/mL (D180)	811,3 (1,1 – 7.500,3)	824,1 (2,0 – 2.809,3)	0,898
IL-6 pg/mL (D360)	1.217,6 (2,2 – 7.571,3)	2.142,1 (2,4 – 2.940,5)	0,689
IL-10 pg/mL (D0)	16.315,7 (4.264,4 – 20.011,4)	6.069,9 (1.781,6 – 20.666,9)	0,344
IL-10 pg/mL (D21)	20.004,9 (20.001,1 – 25.217,5)	20.006,6 (20.001,4 – 30.560,4)	0,724
IL-10 pg/mL (D90)	26.597,7 (20.002,3 – 37.553,6)	20.008,3 (14.353,9 – 32.798,8)	0,486
IL-10 pg/mL (D180)	25.217,5 (20.001,9 – 38.414,3)	22.418,9 (20.002,1 – 28.758,8)	0,568
IL-10 pg/mL (D360)	23.217,3 (20.005,6 – 32.505,9)	23.739,3 (20.004,4 – 26.875,4)	0,784
IL-17A pg/mL (D0)	10.001,8 (3.573,4 – 10.808,5)	10.001,2 (3.634,5 – 11.888,9)	0,962
IL-17A pg/mL (D21)	10.667,0 (10.002,0 – 20.000,0)	10.007,0 (10.002,0 – 14.851,2)	0,885
IL-17A pg/mL (D90)	12.193,7 (10.001,2 – 16.667,4)	10.868,4 (10.000,7 – 18.421,7)	0,816
IL-17A pg/mL (D180)	10.004,5 (10.002,4 – 20.000,0)	10.602,4 (10.001,2 – 16.897,1)	0,451
IL-17A pg/mL (D360)	11.566,5 (10.004,2 – 18.715,3)	11.620,2 (10.004,9 – 12.345,9)	0,576
IL-18 pg/mL (D0)	1.128,0 (575,2 – 5.007,2)	432,2 (178,4 – 5.161,8)	0,357
IL-18 pg/mL (D21)	5.010,6 (5.001,8 – 5.478,1)	5.007,6 (5.003,9 – 5.511,0)	0,494
IL-18 pg/mL (D90)	5.389,6 (5.003,4 – 6.495,8)	5.004,8 (3.267,4 – 5.451,2)	0,227
IL-18 pg/mL (D180)	5.003,4 (5.001,7 – 5.427,4)	5.060,9 (5.003,4 – 5.495,1)	0,303

Tabela 5 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de dores persistentes.

(Conclusão)

Variáveis	Sem dores (n=16) ¹	Com dores persistentes (n=22) ¹	p-valor ²
IL-18 pg/mL (D360)	5.272,4 (5.004,6 – 5.557,3)	5.109,5 (5.005,2 – 5.394,0)	0,693
MCP-1 pg/mL (D0)	834,7 (275,4 – 124.678,7)	684,9 (354,4 – 25.332,8)	0,899
MCP-1 pg/mL (D21)	2.118,5 (748,1 – 124.649,4)	3.034,4 (2.000,5 – 195.350,6)	0,332
MCP-1 pg/mL (D90)	195.330,4 (44.412,1 – 222.814,4)	109.009,0 (2.147,1 – 197.548,0)	0,507
MCP-1 pg/mL (D180)	8.732,7 (2.893,1 – 195.331,2)	59.128,7 (948,3 – 293.206,8)	0,861
MCP-1 pg/mL (D360)	64.642,7 (2.899,5 – 195.931,2)	6.881,5 (2.613,3 – 195.359,9)	0,738

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. ⁽²⁾ Teste de Mann Whitney foi usado para as comparações.

5.4 Análise de características gerais de pacientes com Chikungunya e níveis de citocinas e sua relação com presença de comorbidades

As características clínicas e de medicação em uso dos pacientes com chikungunya foram comparadas também segundo a presença de comorbidades. Observou-se que pacientes com comorbidades eram significativamente mais velhos do que aqueles sem comorbidades [$58,0 \pm 13,9$ vs. $38,7 \pm 13,6$ anos; $p < 0,001$]. Não houve associação significativa entre comorbidades e dores persistentes ($p=0,650$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Continua)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
Pacientes	22 (100,0%)	18 (100,0%)	-
Idade (anos)	$38,7 \pm 13,6$	$58,0 \pm 13,9$	<0,001
Dores Persistentes	11 (55,0%)	10 (62,5%)	0,650

Tabela 6 - Características de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Conclusão)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
Uso de Medicação	21 (95,5%)	13 (81,3%)	0,159
AINE	3 (13,6%)	4 (25,0%)	0,640
Dipirona	17 (77,3%)	6 (37,5%)	0,050
Paracetamol	5 (22,7%)	5 (31,3%)	0,556
Opioides	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0,615
Pregabalina	1 (4,5%)	0 (0,0%)	>0,999
Dexametasona	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,871

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão. ⁽²⁾ Teste t de Student foi usado para dados contínuos e teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para dados categóricos.

Foram avaliados os níveis de citocinas em pacientes com chikungunya segundo a presença de comorbidades. De maneira geral, não foram observadas diferenças significativas na maioria das citocinas entre os grupos com e sem comorbidades. Contudo, pacientes sem comorbidades apresentaram níveis significativamente mais elevados de MCP-1 no período basal [1.046,8 (538,5 – 124.678,7) pg/mL vs. 408,0 (314,3 – 1.541,8) pg/mL; $p = 0,045$] (Tabela 7).

Tabela 7 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Continua)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
GM-CSF pg/mL (D0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	20.001,3 (20.001,3 – 40.000,0)	0,458
GM-CSF pg/mL (D21)	30.000,6 (20.001,3 – 40.000,0)	30.000,6 (20.001,3 – 40.000,0)	0,736
GM-CSF pg/mL (D90)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	26.667,5 (20.001,3 – 40.000,0)	0,902
GM-CSF pg/mL (D180)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	30.000,7 (20.001,3 – 40.000,0)	0,739
GM-CSF pg/mL (D360)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	0,495
IFN- γ pg/mL (D0)	3.538,3 (1.505,2 – 11.455,4)	7.547,1 (1.059,8 – 10.559,3)	0,919

Tabela 7 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Continuação)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
IFN- γ pg/mL (D21)	10.961,0 (5.696,2 – 16.253,2)	10.005,6 (7.164,4 – 20.000,0)	0,870
IFN- γ pg/mL (D90)	11.338,4 (10.000,6 – 14.964,5)	10.023,2 (10.000,2 – 20.000,0)	0,670
IFN- γ pg/mL (D180)	10.004,1 (10.000,9 – 20.000,0)	10.010,5 (10.000,4 – 20.000,0)	0,908
IFN- γ pg/mL (D360)	10.698,4 (10.001,8 – 16.190,1)	10.005,8 (9.863,2 – 15.554,6)	0,878
IL-1 β pg/mL (D0)	8.929,0 (2.160,4 – 25.000,0)	10.694,5 (248,4 – 18.156,0)	0,734
IL-1 β pg/mL (D21)	12.502,0 (3.432,1 – 25.000,0)	10.751,4 (35,2 – 25.000,0)	0,625
IL-1 β pg/mL (D90)	12.500,9 (1.597,2 – 24.411,5)	16.667,3 (3,7 – 47.703,4)	>0,999
IL-1 β pg/mL (D180)	14.644,5 (12.501,4 – 22.589,7)	12.501,0 (7,8 – 25.000,0)	0,837
IL-1 β pg/mL (D360)	13.388,9 (7,3 – 21.765,0)	16.598,8 (16,6 – 42.494,8)	0,479
IL-2 pg/mL (D0)	6.695,7 (2.567,6 – 10.000,0)	5.054,0 (5.000,2 – 8.477,6)	0,976
IL-2 pg/mL (D21)	5.224,5 (3.800,4 – 8.801,4)	5.000,8 (3.453,2 – 9.863,4)	0,926
IL-2 pg/mL (D90)	5.000,7 (3.751,0 – 8.012,8)	5.000,3 (708,8 – 10.000,0)	0,466
IL-2 pg/mL (D180)	5.000,8 (5.000,1 – 10.000,0)	5.833,4 (3.218,2 – 8.364,0)	0,731
IL-2 pg/mL (D360)	9.863,4 (6.588,5 – 11.692,1)	13.729,1 (5.000,4 – 26.577,5)	0,644
IL-4 pg/mL (D0)	9.354,7 (3.256,9 – 10.000,0)	5.000,3 (5.000,1 – 9.081,8)	0,699
IL-4 pg/mL (D21)	7.439,1 (5.000,2 – 10.000,0)	5.495,1 (5.000,1 – 10.000,0)	0,638
IL-4 pg/mL (D90)	6.666,7 (5.000,2 – 10.000,0)	5.082,0 (5.000,0 – 10.000,0)	0,850
IL-4 pg/mL (D180)	7.925,5 (5.000,2 – 10.000,0)	5.176,9 (5.000,1 – 10.000,0)	0,626
IL-4 pg/mL (D360)	6.645,4 (5.000,6 – 10.812,1)	6.515,9 (5.000,4 – 10.909,0)	0,902
IL-6 pg/mL (D0)	1.845,8 (21,5 – 2.650,9)	731,7 (3,2 – 1.039,0)	0,064
IL-6 pg/mL (D21)	1.716,7 (2,0 – 2.706,6)	1.528,1 (1,2 – 4.379,1)	0,853

Tabela 7 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Continuação)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
IL-6 pg/mL (D90)	2.341,2 (2,3 – 7.544,6)	6.398,1 (1,6 – 18.445,1)	0,730
IL-6 pg/mL (D180)	4,1 (1,2 – 2.633,3)	1.642,4 (3,6 – 3.420,4)	0,450
IL-6 pg/mL (D360)	2.633,3 (2,2 – 3.623,9)	1.217,6 (2,2 – 6.084,5)	0,974
IL-10 pg/mL (D0)	6.231,3 (2.109,5 – 21.307,6)	11.192,8 (3.254,4 – 20.005,8)	0,918
IL-10 pg/mL (D21)	20.006,9 (20.001,4 – 31.350,4)	20.006,6 (20.001,1 – 24.586,9)	0,664
IL-10 pg/mL (D90)	20.004,5 (20.001,4 – 30.167,9)	26.668,2 (20.002,4 – 33.457,2)	0,588
IL-10 pg/mL (D180)	24.832,6 (20.001,9 – 38.414,3)	22.611,3 (20.001,8 – 26.914,5)	0,801
IL-10 pg/mL (D360)	23.793,4 (20.007,6 – 35.532,1)	20.007,8 (20.002,6 – 27.263,9)	0,260
IL-17A pg/mL (D0)	7.887,2 (2.146,0 – 11.888,9)	10.002,2 (5.428,1 – 10.534,6)	0,367
IL-17A pg/mL (D21)	10.004,5 (10.001,7 – 19.357,7)	10.669,8 (10.002,2 – 13.370,0)	0,744
IL-17A pg/mL (D90)	11.500,3 (10.001,2 – 16.843,3)	12.345,9 (10.001,2 – 20.000,0)	>0,999
IL-17A pg/mL (D180)	10.004,5 (10.001,8 – 20.000,0)	10.740,3 (10.001,2 – 20.000,0)	0,926
IL-17A pg/mL (D360)	11.711,4 (10.005,8 – 16.637,2)	11.330,2 (10.003,2 – 17.463,0)	0,518
IL-18 pg/mL (D0)	617,1 (233,3 – 5.130,0)	580,6 (224,6 – 5.005,9)	0,804
IL-18 pg/mL (D21)	5.011,5 (5.003,6 – 5.517,7)	5.007,6 (5.003,2 – 5.411,9)	0,802
IL-18 pg/mL (D90)	5.004,0 (5.003,6 – 5.773,9)	5.235,7 (5.002,9 – 5.503,7)	0,925
IL-18 pg/mL (D180)	5.003,9 (5.002,7 – 5.427,4)	5.006,5 (5.002,8 – 5.635,0)	0,731
IL-18 pg/mL (D360)	5.226,5 (5.005,6 – 5.574,9)	5.015,8 (5.004,0 – 5.511,0)	0,449
MCP-1 pg/mL (D0)	1.046,8 (538,5 – 124.678,7)	408,0 (314,3 – 1.541,8)	0,045
MCP-1 pg/mL (D21)	2.906,7 (1.592,0 – 195.348,6)	2.094,9 (1.101,6 – 160.209,7)	0,599
MCP-1 pg/mL (D90)	125.579,5 (3.111,5 – 249.237,5)	195.333,1 (1.861,4 – 196.461,6)	0,890

Tabela 7 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya e comparação conforme presença de comorbidades.

(Conclusão)

Variáveis	Sem comorbidades (n=22) ¹	Com comorbidades (n=18) ¹	p-valor ²
MCP-1 pg/mL (D180)	25.027,9 (2.893,1 – 390.607,2)	13.624,6 (920,8 – 195.806,4)	0,435
MCP-1 pg/mL (D360)	5,563,8 (2,756,4 – 195.356,5)	124,670,6 (1.809,9 – 195.835,6)	0,651

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: ⁽¹⁾ Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. ⁽²⁾ Teste de Mann Whitney foi usado para as comparações.

Por fim, foram avaliadas as variações longitudinais nos níveis de citocinas em pacientes com chikungunya durante o acompanhamento (D0 a D360). Foram observadas diferenças significativas ao longo do tempo para IL-10 e IL-18. Níveis da IL-10 apresentaram elevação sustentada a partir de D21, com diferenças significativas entre D0 e D180 e entre D0 e D360 ($p = 0,027$). A IL-18, por sua vez, apresentou aumento significativo já entre D0 e D21 ($p = 0,020$). Os níveis de IL-2 tiveram aumento com significância estatística, mas não houve significância nas comparações múltiplas após correção do erro tipo I (Tabela 8).

Assim como em outros estudos de coorte prospectiva, houve perdas de participantes ao longo do tempo. Em D0, das 40 pacientes incluídas, 38 compareceram para coleta de amostras de sangue. Nos D21 e D90, 30 participantes compareceram para novas coletas, enquanto no que D180 e D360, 31 e 24 pacientes compareceram para coletas de amostras, respectivamente.

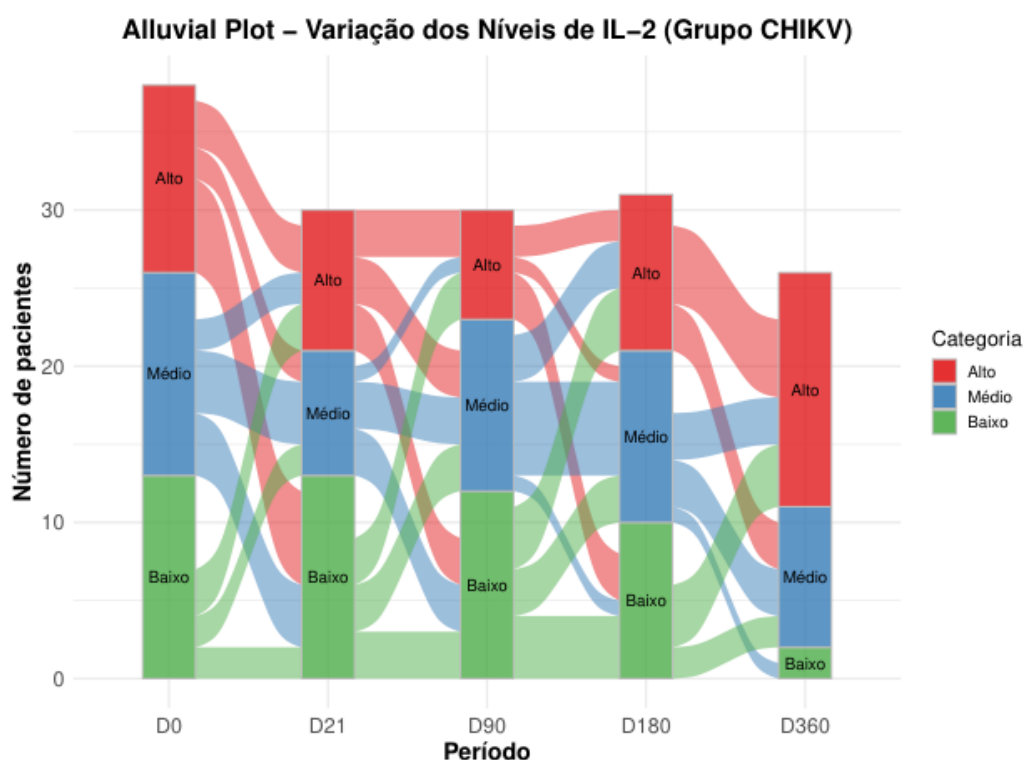
Tabela 8 - Níveis de citocinas de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento das pacientes.

	CHIKV (n=40) ¹					p
	D0 (n=38)	D21 (n=30)	D90 (n=30)	D180 (n=31)	D360 (n=24)	
GM-CSF pg/mL	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	30.000,6 (20.001,3 – 40.000,0)	33.333,8 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	40.000,0 (20.001,3 – 40.000,0)	>0,999
IFN-γ pg/mL	4.348,0 (1.088,0 – 11.116,9)	10.007,6 (4.328,3 – 20.000,0)	10.109,4 (10.000,5 – 20.000,0)	10.012,8 (10.000,7 – 20.000,0)	10.640,6 (10.002,6 – 15.554,6)	0,196
IL-1β pg/mL	9.695,2 (489,1 – 23.265,5)	12.501,7 (16,1 – 25.000,0)	12.501,2 (9,1 – 25.000,0)	12.755,7 (3.089,3 – 23.239,5)	16.598,8 (16,6 – 25.000,0)	0,779
IL-2 pg/mL	5.652,5 (5.000,1 – 10.000,0)	5.000,9 (2.600,6 – 10.000,0)	5.000,3 (1.126,6 – 8.012,8)	6.307,2 (5.000,1 – 10.000,0)	10.000,0 (5.314,1 – 21.051,7)	0,031
IL-4 pg/mL	5.302,9 (5.000,1 – 10.000,0)	5.495,1 (5.000,2 – 10.000,0)	6.213,2 (5.000,2 – 10.000,0)	7.667,1 (5.000,2 – 10.000,0)	6.569,5 (5.000,6 – 10.150,3)	0,509
IL-6 pg/mL	1.039,0 (11,0 – 2.377,2)	1.714,0 (1,5 – 3.084,7)	2.341,2 (1,9 – 9.164,5)	1.631,9 (1,2 – 4.455,1)	1.679,9 (2,3 – 4.770,0)	0,406
IL-10 pg/mL	6.774,3 (2.109,5 – 20.011,4)	20.006,6 (20.001,1 – 28.758,8)	23.269,5 (20.001,6 – 33.457,2)	25.217,5 (20.001,9 – 31.064,3)	23.739,3 (20.005,6 – 27.263,9)	0,027*
IL-17A pg/mL	10.001,5 (3.573,4 – 11.289,4)	10.007,0 (10.002,0 – 14.851,2)	11.612,5 (10.001,2 – 20.000,0)	11.197,4 (10.001,8 – 20.000,0)	11.620,2 (10.004,9 – 14.253,2)	0,448
IL-18 pg/mL	581,7 (225,0 – 5.010,6)	5.007,6 (5.003,3 – 5.493,1)	5.120,5 (5.002,9 – 5.621,0)	5.005,3 (5.002,8 – 5.635,0)	5.222,3 (5.005,0 – 5.511,0)	0,020**
MCP-1 pg/mL	807,0 (354,4 – 25.332,8)	2.345,5 (1.049,6 – 195.325,4)	136.248,5 (3.111,5 – 198.634,3)	25.027,9 (2.148,7 – 196.811,7)	6.881,5 (2.613,3 – 195.361,5)	0,397
TGF-α pg/mL	10.016,9 (5,3 – 20.000,0)	9.929,9 (3,2 – 20.000,0)	5.626,7 (2,2 – 20.000,0)	1.967,0 (1,7 – 20.000,0)	8.086,1 (3,3 – 19.507,5)	0,043

Nota: ⁽¹⁾ Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. ⁽²⁾ Teste de Friedman foi usado para as comparações dos grupos dependentes. Foram usadas comparações múltiplas com ajuste de Holm para controlar o erro tipo I. *p<0,05 entre: D0 vs D180 e D360. **p<0,05 entre D0 vs D21. Embora 40 pacientes tenham sido incluídas inicialmente no estudo, no D0, 2 dessas pacientes não compareceram para coleta de amostras de sangue. Ao longo do tempo, houve perda de pacientes e a quantidade de participantes do estudo foi reduzida.

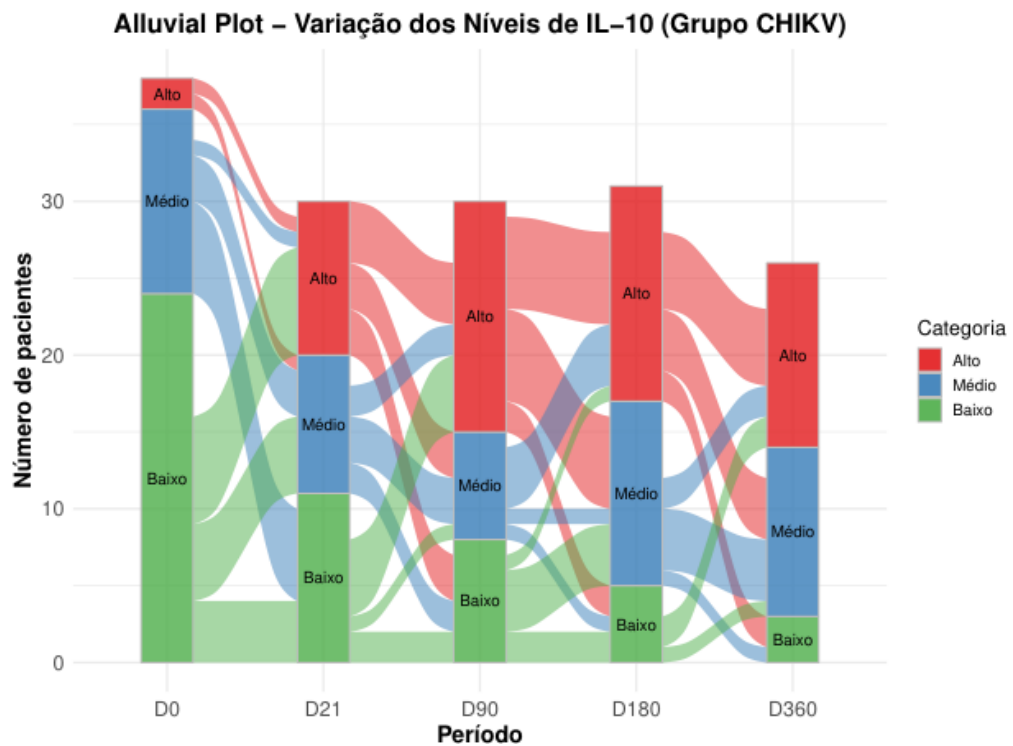
Gráficos *alluvial plot* foram construídos após cálculos dos tercis dos níveis (representando valores baixo, médio e alto) das citocinas, para representar a mudança dessas citocinas que se destacaram ao longo do período avaliado nas pacientes com chikungunya (Gráficos 1 a 3).

Gráfico 1 - *Alluvial plot* dos níveis de IL-2 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento.



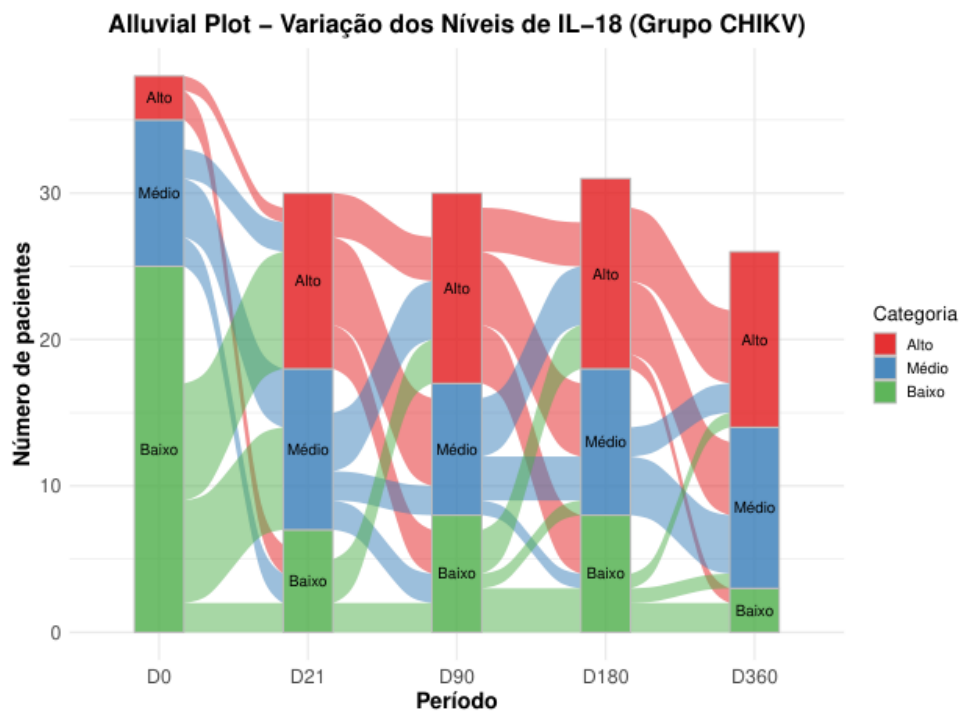
Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 2 - *Alluvial plot* dos níveis de IL-10 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento.



Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 3 - *Alluvial plot* dos níveis IL-18 de pacientes com chikungunya ao longo do período de acompanhamento.



Fonte: Dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

A interleucina-18 é habitualmente detectada na fase aguda de CHIK (Silva; Dermody, 2017), onde atua induzindo liberação de IFN-g, que contribui para eliminação viral (Chirataworn *et al.*, 2013). Curiosamente, em D0, pacientes com CHIK apresentaram níveis significativamente menores de IL-18 quando comparados ao grupo controle. Esse achado pode ser explicado pela atividade da proteína de ligação à IL-18 (IL-18BP), um regulador proteico natural da IL-18. A IL-18BP é secretada constitutivamente e, ao se ligar à IL-18 com alta afinidade, regula negativamente a atividade dessa citocina (Dinarello *et al.*, 2013; Lee; Cho; Park, 2015).

No estudo de Chirathaworn *et al.* (2010) foram determinados níveis séricos de IL-18 e IL-18BP em pacientes com CHIK e em controles, nas fases aguda e convalescente (5-13 dias após coleta da fase aguda). Notaram-se níveis mais elevados de IL-18 nos soros convalescentes que nos soros agudos, ao contrário de IL-18BP, que apresentou concentrações mais elevadas em soros agudos que nas amostras convalescentes. Os dados desse trabalho sugerem que a produção de IL-18 e IL-18BP foi induzida pela infecção pelo CHIKV e que IL-18BP foi aumentada na fase aguda para modular a atividade da IL-18. Mesmo não que não tenhamos dosado IL-18BP no presente estudo, os achados de Chirathaworn *et al.* (2010) podem explicar a razão dos níveis de IL-18 encontrados nos pacientes com CHIK em D0 serem menores que os níveis dos controles e também o porquê dos níveis de IL-18 exibirem aumentos expressivos entre D0 e D21.

Em outro estudo conduzido por Chirathaworn *et al.* (2020), no qual pacientes acometidos por CHIK com e sem dor articular tiveram citocinas dosadas, os níveis de IL-18 foram superiores no grupo de pacientes com artralgia, sobretudo, 3 a 4 dias após início dos sintomas.

Embora, classicamente, IL-18 seja descrita como uma molécula indutora de IFN-g, evidências recentes demonstraram que essa citocina possui efeitos pleiotrópicos, pois é capaz de induzir as células T *helper* a sintetizar IL-3, IL-9 e IL-13, além de imunorregular respostas Th2 e Th17 (Chirathaworn *et al.*, 2020). Esse comportamento dual poderia justificar a elevação da concentração dessa citocina, em nosso estudo, nas fases pós-aguda e crônica, podendo tanto representar um estímulo pró-inflamatório, como também imunomodulador.

Em estudo conduzido por Venugopalan, Ghorpade e Chopra (2014), que avaliou pacientes indianos acometidos por CHIK, notou-se níveis máximos de citocinas Th1, a exemplo de MCP-1, na fase aguda. Resultados semelhantes foram encontrados no presente estudo, onde

MCP-1 apresentou níveis elevados em pacientes sem comorbidades no D0. Isso pode ser explicado pelo papel dessa citocina, que atua no recrutamento celular, o qual se inicia nas fases precoces da resposta imune (Chirathaworn; Chansaenroj; Poovorawan, 2020). No estudo de Silva *et al.* (2016), ao avaliar concentrações de MCP-1 produzidas por monócitos infectados por CHIK, notou-se uma rápida elevação da concentração dessa citocina na fase aguda e que os níveis séricos coincidiram com o período virêmico.

Os níveis de MCP-1 também foram avaliados no trabalho de Ninla-Aesong, Mitarnun e Noipha (2019), onde as concentrações dessa molécula e de outras citocinas foram avaliadas na fase crônica de CHIK. Nesse estudo, registraram-se níveis de MCP-1 aumentados nessa fase da doença. Esse quimioatraente é expresso nos sítios de infecção pelo CHIKV e incrementa a migração de monócitos, células de T de memória e células NK, o que contribui para dano articular persistente.

Os corticoides são medicações fundamentais na fase pós-aguda de CHIK. Através de seus efeitos genômicos, os corticoides desativam genes promotores de inflamação, como aqueles relacionados à expressão de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e receptores. Efeitos não-genômicos dos corticoides são desencadeados à nível de membrana plasmática e dos canais iônicos da célula, não afetam a expressão gênica inicial ou diretamente e produzem resultados rápidos, como a ativação de vias de transdução de sinal (Barnes, 2006; Mitre-Aguilar; Cabrera-Quintero; Zentella-Dehesa, 2015). Avaliamos o uso de corticoides pelas pacientes com CHIK, na fase pós-aguda, D21, devido ao efeito regulador negativo da inflamação dessas drogas, o que poderia causar redução da secreção de citocinas em pacientes que o utilizavam em relação àqueles não usaram corticoides. Porém, não houve diferença significativa nos níveis de citocinas entre os grupos.

Kulkarni *et al.* (2017) investigaram as concentrações de IL-10 e a atividade de células Tregs em indivíduos com CHIK. As células T reguladoras (Tregs) desempenham um papel modulador, regulando a atividade das células T CD4⁺ e CD8⁺. Esses efeitos regulatórios podem resultar na secreção de citocinas como a IL-10. O estudo citado não demonstrou diferenças significativas nos níveis de IL-10 entre os pacientes dos grupos agudo, crônico ou controle, no entanto, as concentrações de IL-10 foram maiores nos pacientes recuperados, destacando o potencial anti-inflamatório dessa citocina.

A interleucina-10 também foi dosada no estudo de Venugopalan, Ghorpade e Chopra (2014), onde foi notada concentração máxima nos pacientes com CHIK e sintomas prolongados (15 a 30 dias após infecção). Resultados semelhantes aos encontrados em nosso trabalho quanto à IL-10 foram descritos no estudo de Ninla-Aesong, Mitarnun e Noipha (2019):

os níveis dessa interleucina estavam reduzidos na fase aguda e aumentaram significativamente na fase crônica, 6 a 12 meses após infecção pelo arbovírus.

As concentrações de IL-18 e IL-10 apresentaram um padrão dinâmico ao longo do período estudado, estando reduzidas na fase aguda dos pacientes com CHIK, e apresentando elevação sustentada posteriormente. Ao comparar os resultados do nosso estudo com aqueles encontrados em vários trabalhos, notamos diferenças no perfil de citocinas nas fases de CHIK. Isso pode ser explicado, inicialmente, por fatores genéticos, que resultam em polimorfismos em genes encarregados pela codificação de citocinas, proteínas transmembrana, enzimas, mediadores celulares, receptores e moléculas de reconhecimento, o que leva a variados padrões de resposta ao CHIKV (Chirathaworn *et al.*, 2020; Gotay; Rodrigues; Yaochite, 2018). Podemos citar outros fatores que justifiquem essas diferenças de perfil de citocinas, como número de amostras utilizadas, tempos de coleta das amostras, fases da doença dos participantes do estudo, genótipo do CHIKV e método do ensaio usado (Chirathaworn *et al.*, 2013; Venugopalan; Ghorpade; Chopra, 2014; Tanabe *et al.*, 2018). O presente estudo contou com a participação apenas de pacientes seguidos na atenção primária à saúde, diferentemente de outros trabalhos, onde foram incluídos indivíduos acompanhados em ambulatórios especializados e hospitais, os quais apresentaram sintomas graves de CHIK.

Diversos trabalhos têm avaliado as concentrações de citocinas nos pacientes na fase crônica de CHIK. No estudo de Ninla-Aesong, Mitarnun e Noipha (2019), houve aumento dos níveis de IL-1b, IL-6 e IL-8 em indivíduos com CHIK com sintomas crônicos em relação aos controles. Chow *et al.* (2011) relatou níveis elevados de IL-17 nesse momento da doença. Enquanto que Chaaithanya *et al.* (2011) descreveram elevação IL-6, IL-8 e MCP-1 em pacientes na fase crônica. Essas citocinas já são citadas como participantes da fisiopatologia de outras doenças artríticas, como AR e a doença do vírus *Ross River* (RRV). Tal informação sugere que os mecanismos imunopatogênicos da artrite crônica por CHIK possua semelhanças com essas morbidades. Em nosso estudo, IL-18 e IL-10 apresentaram níveis persistentemente elevados na fase crônica, achados que não se repetiram na literatura. Pode-se sugerir que a elevação sustentada de IL-18 nessa fase represente uma continuação de respostas pró-inflamatórias, como também regulatórias, enquanto que os níveis de IL-10 aumentados representam uma tentativa do sistema imune, através dessa citocina, de conter os possíveis danos prolongados secundários à infecção por CHIK.

Mais da metade população feminina em estudo (57,9%) apresentou dores articulares persistentes secundárias à CHIK. Os dados acerca de artralguas crônicas pelo arbovírus variam na literatura, cuja prevalência oscila entre 14,4 a 87,2%. Essa variação pode

ser explicada por diversos motivos, como tamanho da amostra, tempo de seguimento dos pacientes ou método de coleta dos dados (Marques *et al.*, 2017). No estudo de Rodriguez-Moralez *et al.* (2015), onde foi construído um modelo estatístico com dados de oito trabalhos, estimou-se uma prevalência de artropatia crônica por CHIK de 47,57 % na América Latina. Alguns fatores do hospedeiro estão associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas articulares persistentes: idade superior a 40 anos, sexo feminino, diagnóstico prévio de doença articular, como osteoartrite, e acometimento proeminente na fase aguda, caracterizado por quadro poliarticular com sinais flogísticos intensos (Marques *et al.*, 2017).

Outro fator que está associado a maiores taxas de cronificação de CHIK é a presença de comorbidades, sobretudo, DM (Marques *et al.*, 2017). Em nosso estudo, embora ao se avaliar comorbidades e dores persistentes não encontramos diferença significativa, notou-se que a comorbidade mais frequentes entre as mulheres com dores crônicas era HAS, seguida de DM.

A artropatia crônica por CHIK pode ser explicada por vários mecanismos possíveis, como: persistência do material genético viral, resultando em replicação de CHIKV; permanência de antígenos do arbovírus, os quais não são depurados, e continuam ativando reações inflamatórias; manutenção de inflamação imunomediada, apesar da eliminação do patógeno (Brito *et al.*, 2023).

Como limitações desse estudo, podemos considerar: o pequeno número de amostras de doentes e de controles usados; as perdas de pacientes que ocorreram ao longo do tempo, reduzindo o tamanho das amostras de fase crônica; a inclusão apenas de pacientes do sexo feminino, sem amostras de indivíduos do sexo masculino para comparação.

Devemos enfatizar que este é o primeiro estudo brasileiro e um dos poucos em escala mundial sobre CHIK que realizou o seguimento dos pacientes por um período de 12 meses, com coleta de dados sobre dores persistentes e de amostras para dosagem de citocinas em 5 momentos distintos da enfermidade.

7 CONCLUSÃO

Concluimos que IL-18 apresentou níveis reduzidos em pacientes com CHIK, quando comparados aos controles, em D0, com elevação de suas concentrações a partir da fase pós-aguda, persistindo durante a fase crônica. A interleucina-10 também mostrou níveis reduzidos no grupo com CHIK em D0, com discreto aumento de concentração em D21 e, a partir da fase crônica, aumento notório e manutenção dos níveis séricos. O comportamento dinâmico das citocinas nas fases de CHIK pode ser justificado por vários fatores, como a imunogenética do hospedeiro. Mais da metade das pacientes portadoras de CHIK avaliadas (57,9%) apresentaram dores persistentes. Não foi encontrada diferença nos níveis de citocinas em pacientes com ou sem comorbidades e nem naqueles com artralguas persistentes ou recuperados. Os achados desse trabalho são relevantes para uma melhor compreensão da fisiopatologia da CHIK. Dessa forma, mais estudos relacionados à IL-10 e à IL-18 são necessários, para avaliar, se futuramente, tais citocinas podem ser usadas como alvos terapêuticos ou biomarcadores de cronificação e gravidade de doença.

REFERÊNCIAS

- ALI, Shafaqat *et al.* Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: plasmacytoid dendritic cells not always in the driver's seat. **Frontiers In Immunology**, [S.I.], v. 10, p. 1-20, 12 abr. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00778>
- BABU, Naren *et al.* Cytokine profile, neutralisation potential and viral replication dynamics in sera of chikungunya patients in India: a cross-sectional study. **The Lancet Regional Health - Southeast Asia**, [S.I.], v. 19, p. 100269, dez. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100269>
- BARNES, P. J. Corticosteroid effects on cell signalling. **European Respiratory Journal**, [S.I.], v. 27, n. 2, p. 413-426, fev. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00125404>
- BHOL, Nitish Kumar *et al.* The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.I.], v. 178, p. 117177, set. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117177>
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**: volume 55, n.º 11, 4 jul. 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
- BRITO, Máira Sant Anna Genaro 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**, [S.I.], v. 56, p. 1-5, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0278-2023>
- CAVALCANTI, Nara Gualberto *et al.* IL-27 in patients with Chikungunya fever: a possible chronicity biomarker?. **Acta Tropica**, [S.I.], v. 196, p. 48-51, ago. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.05.005>
- CERVINO, Reitz Barbosa; CAMPOS, André Luiz Baião. Relação entre o quadro clínico e os impactos sobre a qualidade de vida e funcionalidade de indivíduos acometidos pela Chikungunya Crônica: revisão sistemática de estudos de coorte realizados na américa latina a partir de 2013. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.I.], v. 5, n. 3, p. 11707-11725, 28 jun. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n3-307>
- CHAAITHANYA, Itta Krishna *et al.* Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection. **Viral Immunology**, [S.I.], v. 24, n. 4, p. 265-271, ago. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2010.0123>
- CHANG, Aileen Y. *et al.* The Cytokine Profile in Acute Chikungunya Infection is Predictive of Chronic Arthritis 20 Months Post Infection. **Diseases**, [S.I.], v. 6, n. 4, p. 1-7, 20 out. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases6040095>
- CHANG, De; CRUZ, Charles Dela; SHARMA, Lokesh. Beneficial and Detrimental Effects of Cytokines during Influenza and COVID-19. **Viruses**, [S.I.], v. 16, n. 2, p. 1-14, 18 fev. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/v16020308>

CHIRATHAWORN, Chintana *et al.* Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, [S.I.], v. 6, n. 8, p. 631-634, ago. 2013. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645\(13\)60108-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645(13)60108-x)

CHIRATHAWORN, Chintana *et al.* IL-18: a suggested target for immunomodulation in chikungunya virus infection. **Archives Of Virology**, [S.I.], v. 166, n. 1, p. 219-223, 19 out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-020-04849-3>

CHIRATHAWORN, Chintana *et al.* Serum IL-18 and IL-18BP Levels in Patients with Chikungunya Virus Infection. **Viral Immunology**, [S.I.], v. 23, n. 1, p. 113-117, fev. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2009.0077>

CHIRATHAWORN, Chintana; CHANSAENROJ, Jira; POOVORAWAN, Yong. Cytokines and Chemokines in Chikungunya Virus Infection: protection or induction of pathology. **Pathogens**, [S.I.], v. 9, n. 6, p. 1-8, 27 maio 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9060415>

CHOW, Angela *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**, [S.I.], v. 203, n. 2, p. 149-157, 15 jan. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiq042>

CONSTANT, Larissa E. C. *et al.* Overview on Chikungunya Virus Infection: from epidemiology to state-of-the-art experimental models. **Frontiers In Microbiology**, [S.I.], v. 12, p. 1-20, 5 out. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.744164>

COUDERC, Thérèse; LECUIT, Marc. Chikungunya virus pathogenesis: from bedside to bench. **Antiviral Research**, [S.I.], v. 121, p. 120-131, set. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.07.002>

DE SOUZA, William M. *et al.* Spatiotemporal dynamics and recurrence of chikungunya virus in Brazil: an epidemiological study. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 5, p. 319–329, maio 2023.

DESHMANE, Satish L. *et al.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): an overview. **Journal Of Interferon & Cytokine Research**, [S.I.], v. 29, n. 6, p. 313-326, jun. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2008.0027>

DINARELLO, Charles A. *et al.* Interleukin-18 and IL-18 binding protein. **Frontiers in Immunology**, 2013.

DUARTE, Giselle da Silva *et al.* Multicenter study of the natural history and therapeutic responses of patients with chikungunya, focusing on acute and chronic musculoskeletal manifestations – a study protocol from the clinical and applied research in Chikungunya (REPLICK network). **BMC Infectious Diseases**, [S.I.], v. 23, n. 1, p. 1-12, 28 jul. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08292-y>

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Chikungunya virus disease worldwide overview**. 2025. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>. Acesso em: 16 abr. 2025.

FERREIRA, Andreia Silva *et al.* Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: a systematic review and meta-analysis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.I.], v. 63, p. 1-11, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946202163016>

FRANZ, Alexander *et al.* Tissue Barriers to Arbovirus Infection in Mosquitoes. **Viruses**, [S.I.], v. 7, n. 7, p. 3741-3767, 8 jul. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/v7072795>

FREITAS, André Ricardo Ribas *et al.* Excess mortality associated with chikungunya epidemic in Southeast Brazil, 2023. **Frontiers In Tropical Diseases**, [S.I.], v. 5, p. 1-9, 29 out. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fitd.2024.1466207>

FURLONG, Suzanne *et al.* Thy-1 (CD90) Signaling Preferentially Promotes ROR γ t Expression and a Th17 Response. **Frontiers In Cell And Developmental Biology**, [S.I.], v. 6, p. 1-12, 23 nov. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2018.00158>

GALÁN-HUERTA, K. A. *et al.* Chikungunya virus: a general overview. **Medicina Universitaria**, [S.I.], v. 17, n. 68, p. 175-183, jul. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmu.2015.06.001>

GANESAN, Vaishnavi K.; DUAN, Bin; REID, St Patrick. Chikungunya Virus: pathophysiology, mechanism, and modeling. **Viruses**, [S.I.], v. 9, n. 12, p. 1-14, 1 dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/v9120368>

GASQUE, Philippe *et al.* Chikungunya Pathogenesis: from the clinics to the bench. **Journal Of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 214, n. 5, p. S446-S448, 5 dez. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw362>

GOSWAMI, Ritobrata; KAPLAN, Mark H. A Brief History of IL-9. **The Journal Of Immunology**, [S.I.], v. 186, n. 6, p. 3283-3288, mar. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1003049>

GOTAY, W. J. P.; RODRIGUES, R. O.; YAOCHITE, J. N. U. Influence of host genetic polymorphisms involved in immune response and their role in the development of Chikungunya disease: a review. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.I.], v. 56, p. 1-11, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x2023e12557>

HAWMAN, David W. *et al.* Chronic Joint Disease Caused by Persistent Chikungunya Virus Infection Is Controlled by the Adaptive Immune Response. **Journal Of Virology**, [S.I.], v. 87, n. 24, p. 13878-13888, 15 dez. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.02666-13>

HUANGFU, Longjie *et al.* The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-22, 11 out. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01620-3>

KAIKO, Gerard E. *et al.* Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper t-cell response?. **Immunology**, [S.I.], v. 123, n. 3, p. 326-338, 18 jan. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x>

KAUR, Parveen; CHU, Justin Jang Hann. Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. **Drug Discovery Today**, [S.I.], v. 18, n. 19-20, p. 969-983, out. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.002>

KULKARNI, S. P. *et al.* Regulatory T cells and IL-10 as modulators of chikungunya disease outcome: a preliminary study. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.I.], v. 36, n. 12, p. 2475-2481, 25 ago. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-3087-4>

LEE, Ji; CHO, Dae; PARK, Hyun. IL-18 and Cutaneous Inflammatory Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 16, n. 12, p. 29357-29369, 9 dez. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226172>

LEE, Kevin M. C.; ACHUTHAN, Adrian A.; HAMILTON, John A. GM-CSF: a promising target in inflammation and autoimmunity. **Immunotargets And Therapy**, [S.I.], v. 9, p. 225-240, out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/itt.s262566>

LEE, Wendy W. L. *et al.* Expanding Regulatory T Cells Alleviates Chikungunya Virus-Induced Pathology in Mice. **Journal Of Virology**, [S.I.], v. 89, n. 15, p. 7893-7904, ago. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00998-15>

LIN, Yen-Heng *et al.* A negative-pressure-driven microfluidic chip for the rapid detection of a bladder cancer biomarker in urine using bead-based enzyme-linked immunosorbent assay. **Biomicrofluidics**, [S.I.], v. 7, n. 2, p. 1-11, 1 mar. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4794974>

LOZANO-PARRA, Anyela *et al.* Acute Immunological Biomarkers for Predicting Chronic Rheumatism After Chikungunya Virus Infection. **Preprints**, [S.I.], p. 1-18, 14 abr. 2025. DOI: <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202504.1064.v1>

LUM, Fok-Moon; NG, Lisa F. P. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral Research**, [S.I.], v. 120, p. 165-174, ago. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.009>

MARQUES, Claudia Diniz Lopes *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. 421–437, 2017.

MCFARLANE, Melanie *et al.* Characterization of Aedes aegypti Innate-Immune Pathways that Limit Chikungunya Virus Replication. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S.I.], v. 8, n. 7, p. 1-11, 24 jul. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002994>

MERCK. MILLIPLEX® Human Cytokine Autoantibody Magnetic Bead Panel: 96-well plate assay. Darmstadt: Merck, 2021. 20 p.

Ministério da Saúde. **Atualização dos casos de arboviroses**. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 16 abr. 2025.

Ministério da Saúde. **Chikungunya: manejo clínico**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 74 p.

MITRE-AGUILAR, Irma B.; CABRERA-QUINTERO, Alberto J.; ZENTELLA-DEHESA, Alejandro. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer.

International Journal Of Clinical And Experimental Pathology, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-10, jan. 2015.

MODROW, Susanne *et al.* Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. **Molecular Virology**, [S.I.], p. 185-349, 2013. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1_14

MORÁN, Grégory Alfonso García *et al.* Cytokines, chemokines and growth factors. In: ANAYA, J. M. *et al* (ed.). **Autoimmunity: From Bench to Bedside**. Bogotá: El Rosario University Press, 2013. Cap. 9. p. 133-168.

MOTA, Mânlio Tasso de Oliveira *et al.* Mosquito-transmitted viruses – the great Brazilian challenge. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [S.I.], v. 47, p. 38-50, dez. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.008>

NINLA-AESONG, Putrada; MITARNUN, Winyou; NOIPHA, Kusumarn. Proinflammatory Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Persistent Arthralgia and Severe Disease After Chikungunya Virus Infection: a 5-year follow-up study in Southern Thailand. **Viral Immunology**, [S.I.], v. 32, n. 10, p. 442-452, 1 dez. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0064>

NUNES, Marcio Roberto Teixeira *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 1-11, 30 abr. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0348-x>

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de *et al.* Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.I.], v. 61, n. 2, p. 260-265, abr. 2011. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942011000200014_

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global chikungunya epidemiology update**. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/chikungunya-epidemiology-update-june-2025>. Acesso em: 01 de jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Atualização epidemiológica - Chikungunya na Região das Américas**. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/atualizacao-epidemiologica-chikungunya-na-regiao-das-americas-22-abril-2024>. Acesso em 01 de jul. 2025.

PEREIRA FILHO, Adalberto Alves. Elisa Sanduíche. In: PEREIRA FILHO, Adalberto Alves. **ELISA: definição, variações e protocolos práticos**. Campina Grande: Amplla, 2023. p. 12-13.

PODOLSKA, Malgorzata J. *et al.* IL-3: key orchestrator of inflammation. **Frontiers In Immunology**, [S.I.], v. 15, p. 1-12, 13 jun. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411047>

PREFEITURA MUNICIPAL DE FORTALEZA. **Entenda a territorialização administrativa de Fortaleza**. 2021. Disponível em: <https://www.fortaleza.ce.gov.br/noticias/entenda-a-nova-territorializacao-administrativa-de-fortaleza>. Acesso em: 17 abr. 2025.

PREFEITURA MUNICIPAL DE FORTALEZA. **Regional 3**. 2025. Disponível em: <https://www.fortaleza.ce.gov.br/institucional/a-secretaria-317#:~:text=Com%20popula%C3%A7%C3%A3o%20estimada%20em%20230.063,S%C3%A3o%20Gerardo%20e%20Vila%20Ellery>. Acesso em: 16 abr. 2025.

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**, [S.I.], v. 35, n. 12, p. 2091-2094, 5 jun. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3302-5>

ROMERO-SÁNCHEZ, C. *et al.* Nuevo paradigma en espondiloartritis: linfocitos th-17. **Revista Colombiana de Reumatología**, [S.I.], v. 17, n. 1, p. 48-57, mar. 2010. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0121-8123\(10\)70092-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0121-8123(10)70092-x)

ROO, Adrienne Marije de *et al.* The global health and economic burden of chikungunya from 2011 to 2020: a model-driven analysis on the impact of an emerging vector-borne disease. **BMJ Global Health**, [S.I.], v. 9, n. 12, p. 1-11, nov. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2024-016648>

ROUGERON, Virginie *et al.* Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal Of Clinical Virology**, [S.I.], v. 64, p. 144-152, mar. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.032>

SARAIVA, Margarida; VIEIRA, Paulo; O’GARRA, Anne. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.I.], v. 217, n. 1, p. 144-152, 14 out. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20190418>

SARROUH, Boutros *et al.* Importância das citoquinas no sistema imunológico: propriedades e características funcionais. **Revista Analytica**, [S.I.], v. 32, p. 42-48, 2008.

SCHWARTZ, Olivier; ALBERT, Matthew L. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. **Nature Reviews Microbiology**, [S.I.], v. 8, n. 7, p. 491-500, jul. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2368>

SILVA, Laurie A.; DERMODY, Terence S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.I.], v. 127, n. 3, p. 737-749, 1 mar. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci84417>

SILVA, Mariana Ruiz *et al.* Mechanism and role of MCP-1 upregulation upon chikungunya virus infection in human peripheral blood mononuclear cells. **Scientific Reports**, [S.I.], v. 6, n. 1, p. 1-9, 25 ago. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep32288>

SOUZA, William M. de *et al.* Pathophysiology of chikungunya virus infection associated with fatal outcomes. **Cell Host & Microbe**, [S.I.], v. 32, n. 4, p. 606-622, abr. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2024.02.011>

SUN, Lina *et al.* T cells in health and disease. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-50, 19 jun. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y>

TANABE, Ithallo S. B. *et al.* Cellular and Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.I.], v. 8, p. 1-15, 10 out. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2018.00345>

THANAPATI, Subrat *et al.* Pro inflammatory IL-1 β : a potential biomarker for chronic chikungunya arthritis condition. **Human Immunology**, [S.I.], v. 86, n. 4, p. 1-8, jul. 2025. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2025.111336>

VARELLA, Pedro P. V.; FORTE, Wilma C. Neves. Citocinas: revisão. **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia**, [S.I.], v. 24, n. 4, p. 146-154, 2001.

VENUGOPALAN, Anuradha; GHORPADE, Ravi P.; CHOPRA, Arvind. Cytokines in Acute Chikungunya. **PLoS ONE**, [S.I.], v. 9, n. 10, p. 1-12, 24 out. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111305>

WEAVER, Scott C.; FORRESTER, Naomi L. Chikungunya: evolutionary history and recent epidemic spread. **Antiviral Research**, [S.I.], v. 120, p. 32-39, ago. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.04.016>

ZHANG, Jun-Ming; AN, Jianxiong. Cytokines, Inflammation, and Pain. **International Anesthesiology Clinics**, [S.I.], v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/aia.0b013e318034194e>

ZHU, Xiaoliang; ZHU, Jinfang. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 21, n. 21, p. 1-26, 28 out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218011>

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo “Estudo Multicêntrico da História Natural e Resposta Terapêutica de Chikungunya com foco nas Manifestações Musculoesqueléticas Agudas e Crônicas”.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão de participar ou autorizar que meu dependente legal participe do estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, quais são seus desconfortos e riscos, e a garantia de confidencialidade dos dados. Ficou claro também que minha participação, ou a participação do meu dependente legal, é livre de despesas e que existe garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Tive oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre o estudo e entendo que sempre que eu tiver dúvidas elas serão esclarecidas.

Concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo, ou que meu dependente legal faça parte deste estudo, entendendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício no atendimento neste Serviço.

Nome do participante:	<i>Como escrito no documento de identidade</i>
Assinatura do participante:	Data . / / .

Testemunha imparcial (para casos de participantes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Nome da testemunha:	<i>Como escrito no documento de identidade</i>
Assinatura da testemunha:	Data . / / .

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou de seu representante legal para a sua participação neste estudo ou de seu filho(a) ou da pessoa que ele representa e forneci uma via ao participante deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome e assinatura do profissional que obteve consentimento:

Data .

/ / .