

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

BEATRIZ DA SILVA MELO JACINTO

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E SEU POTENCIAL
PREDITIVO PARA A CRONIFICAÇÃO DA CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**GOVERNADOR VALADARES-MG
2026**

Beatriz da Silva Melo Jacinto

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E SEU POTENCIAL
PREDITIVO PARA A CRONIFICAÇÃO DA CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Farmácia do
Instituto de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Fora -
Campus Governador Valadares como
pré-requisito parcial para obtenção do
título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Souza de Oliveira Assis

Governador Valadares

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa
de geração automática da Biblioteca Universitária
da UFJF, com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a)

Da Silva Melo Jacinto, Beatriz.

Avaliação de marcadores inflamatórios e seu
potencial preditivo para a cronificação da
Chikungunya : uma revisão integrativa da literatura
/ Beatriz Da Silva Melo Jacinto. -- 2026.

42 p.

Orientador: Fernanda Souza de Oliveira Assis
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus
Avançado de Governador Valadares, Instituto de
Ciências da Vida - ICV, 2026.

1. Chikungunya. 2. Fase Crônica. 3. Ferritina
e PCR. 4. VHS e TNF-?. I. Souza de Oliveira Assis,
Fernanda , orient. II. Título.

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E SEU POTENCIAL
PREDITIVO PARA A CRONIFICAÇÃO DA CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Farmácia
do Instituto de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Juiz de Fora
- Campus Governador Valadares
como pré-requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Fernanda Souza de Oliveira Assis - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora/Campus Governador Valadares

Profa. Dra. Maisa Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora/Campus Governador Valadares

Prof. Weider Andrade Tomé
Universidade Vale do Rio Doce

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, por ter me concedido força, sabedoria e perseverança para enfrentar todos os desafios ao longo desta caminhada. Sem Ele, não teria conseguido chegar até aqui e concluir esta importante etapa da minha vida.

Aos meus pais, agradeço por todo o amor, apoio e incentivo durante todo esse processo, que foi longo e, muitas vezes, desafiador. Obrigada por acreditarem em mim, por me motivarem a continuar e por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos em que pensei em desistir.

Ao meu namorado, agradeço por todo o incentivo, apoio e estímulo durante essa trajetória. Obrigada por me fazer acreditar na minha capacidade e por sempre me lembrar de que, com dedicação e esforço, eu poderia ir muito além do que imaginava.

À minha orientadora, agradeço por ter aceitado me acompanhar nesta etapa tão importante da minha formação. Sou grata por toda a paciência, dedicação, orientação e pelos conhecimentos compartilhados durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas de faculdade, especialmente Yago, Amanda, Isabela, Maria Eduarda e Lorayne, e a todos os demais que fizeram parte dessa caminhada, agradeço por cada experiência compartilhada, pelas informações, pelo apoio, pelo incentivo e pelos momentos vivenciados ao longo da graduação. Cada um, à sua maneira, contribuiu para que essa trajetória se tornasse mais leve e significativa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para a conclusão desta etapa, deixo o meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

A Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), pertencente ao gênero Alphavirus e à família Togaviridae, sendo transmitida principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. No Brasil, a doença apresenta caráter endêmico, com ocorrência de surtos em diferentes regiões do território nacional. Clinicamente, caracteriza-se principalmente pela presença de febre, mialgia e intensa dor articular, podendo, em alguns casos, evoluir para manifestações persistentes e para a fase crônica da doença, caracterizada sobretudo pela manutenção das manifestações articulares. O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados estudos que abordaram a relação entre os marcadores bioquímicos e inflamatórios ferritina, proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e velocidade de hemossedimentação (VHS) e o processo de cronificação da Chikungunya. O estudo teve como objetivo Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, as evidências sobre a associação dos marcadores inflamatórios ferritina, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) com a cronificação da chikungunya, bem como seu potencial como preditores da evolução para a forma crônica da doença. Os principais achados da revisão demonstraram que o TNF- α apresentou associação com a progressão da Chikungunya para a fase crônica em parte dos estudos analisados, estando relacionado à persistência da resposta inflamatória e à piora do quadro clínico. Os dados encontrados sobre a ferritina, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), são inconclusivos em relação às suas contribuições com o processo de cronificação da chikungunya. Entretanto, esses marcadores podem apresentar utilidade na prática clínica como ferramentas auxiliares na avaliação da resposta inflamatória e do prognóstico, contribuindo para o acompanhamento da evolução clínica da doença.

Palavras-chave: Chikungunya, Fase Crônica, Ferritina, Proteína C-reativa (PCR), Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Anti-TNF.

ABSTRACT

A Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), pertencente ao gênero Alphavirus e à família Togaviridae, sendo transmitida principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. No Brasil, a doença apresenta caráter endêmico, com ocorrência de surtos em diferentes regiões do território nacional. Clinicamente, caracteriza-se principalmente pela presença de febre, mialgia e intensa dor articular, podendo, em alguns casos, evoluir para manifestações persistentes e para a fase crônica da doença, caracterizada sobretudo pela manutenção das manifestações articulares. O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados estudos que abordaram a relação entre os marcadores bioquímicos e inflamatórios ferritina, proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e velocidade de hemossedimentação (VHS) e o processo de cronificação da Chikungunya. O estudo teve como objetivo Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, as evidências sobre a associação dos marcadores inflamatórios ferritina, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) com a cronificação da chikungunya, bem como seu potencial como preditores da evolução para a forma crônica da doença. Os principais achados da revisão demonstraram que o TNF- α apresentou associação com a progressão da Chikungunya para a fase crônica em parte dos estudos analisados, estando relacionado à persistência da resposta inflamatória e à piora do quadro clínico. Os dados encontrados sobre a ferritina, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), são inconclusivos em relação às suas contribuições com o processo de cronificação da chikungunya. Entretanto, esses marcadores podem apresentar utilidade na prática clínica como ferramentas auxiliares na avaliação da resposta inflamatória e do prognóstico, contribuindo para o acompanhamento da evolução clínica da doença.

Keywords: Chikungunya, Chronic Phase, Ferritin, C-reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), and Anti-TNF.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Estrutura do vírus Chikungunya...	15
Figura 2	– Distribuição do vírus da Chikungunya no corpo humano...	16
Fluxograma	– Fluxograma Prisma - Estratégia de busca...	27
Quadro 1	– Principais achados dos artigos selecionados nas bases de dados....	29
Quadro 2	– Citocinas e marcadores inflamatórios mais correlacionados nos estudos com o processo de cronificação da Chikungunya...	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
anti-CCP	Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Aminotransferase.
AST	Aspartato Aminotransferase
CCL2/MCP-1	Proteína quimioatraente de Monócitos-1
CHIKV	Vírus da Chikungunya
C3a	Fragmento do componente C3
sC5b-9	Complexo C5b-9 Solúvel
C5a	Fragmento do componente C5
COMP	Proteína Oligomérica da Matriz da Cartilagem
DAS28	Escore de Atividade da Doença em 28 Articulações
DOI	Identificadores Digitais de Objeto
DN4	Questionário para dor neuropática
E1	Glicoproteína de envelope 1
E2	Glicoproteína de envelope 2
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EVA	Escala Visual Analógica
Fc	Região Constante de um Anticorpo
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
FR	Fator Reumatoide
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos
HCQ	Hidroxicloroquina
HGF	Fator de Crescimento de Hepatócitos
Hsp90	Proteína Chaperona
IFN- α	Interferon-alfa
IFN- γ	Interferon-gama
IgG	Imunoglobulina G
IgG1	Imunoglobulina G1
IL-1 β	Interleucina 1 beta

IL-2	Interleucina 2
IL-2R	Interleucina 2R
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-15	Interleucina 15
IL-17A	Interleucina 17A
IL-27	Interleucina 27
IP-10	Proteína 10 Induzida por Interferon-Gama.
IXCHIQ	Vacina Recombinante Atenuada Contra o vírus Chikungunya
mAbs	Anticorpos monoclonais
MCP-1	Proteína Químioatraente de Monócitos
MIG	Monócito Induzido por Interferon Gama
MIP-1 β	Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 Beta
MIP-1 α	Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 Alfa
mRNA	Ácido Ribonucleico
MTX	Metotrexato
MXRA8	Proteína 8 Associada ao Remodelamento da Matriz
nsP1	Proteína não Estrutural 1
nsP2	Proteína não Estrutural 2
nsP3	Proteína não Estrutural 3
nsP4	Proteína não Estrutural 4
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
RNA	Ácido ribonucleico
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear κ B.
RANTES	Recrutamento de células imunológicas
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO.	14
2.1	A CHIKUNGUNYA.....	14
2.2	FASES DA DOENÇA... ..	16
2.3	O QUE É A CRONIFICAÇÃO DA DOENÇA?... ..	19
2.4	TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS USADOS ATUALMENTE... ..	19
2.5	MARCADORES BIOQUÍMICOS/IMUNOLÓGICOS E SUA RELAÇÃO COM A CHIKUNGUNYA.....	21
3	OBJETIVOS.....	23
3.1	OBJETIVO GERAL... ..	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS... ..	23
4	METODOLOGIA.....	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO... ..	26
6	CONCLUSÃO.....	37
7	REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A chikungunya é uma arbovirose endêmica no Brasil, caracterizada por episódios recorrentes de surtos em diferentes regiões do país. O CHIKV (vírus da Chikungunya) é um Alphavirus pertencente à família *Togaviridae* e é transmitido principalmente por duas espécies de mosquitos, *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*. O termo chikungunya tem origem na língua do povo Makonde e significa “aquele que se dobra”, fazendo referência à postura encurvada adotada por muitos pacientes em decorrência das intensas dores articulares (HUCKE; BUGERT, 2020). O CHIKV foi identificado pela primeira vez durante um surto ocorrido na Tanzânia, em 1953, quando foi isolado e caracterizado como o agente etiológico da enfermidade. Clinicamente, a infecção pelo CHIKV é marcada por início abrupto de febre alta, frequentemente próxima a 40°C, acompanhada de mialgia intensa, especialmente em braços, panturrilhas e coxas, além de artralgia significativa em articulações como tornozelos, joelhos, punhos e cotovelos (HUCKE; BUGERT, 2020). Esses sintomas costumam surgir entre 2 e 12 dias após a infecção. Apesar de grande parte dos indivíduos infectados apresentarem recuperação completa após a fase aguda da doença, estima-se que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes evoluem com manifestações clínicas persistentes. Entre os sintomas mais frequentes estão artrite crônica, fadiga contínua, rigidez articular, quadros depressivos, além de alterações neurológicas e distúrbios do sono, podendo esses sinais e sintomas perdurarem por meses ou até mesmo por vários anos (RAMA et al., 2024).

A fase crônica da chikungunya está intimamente relacionada à persistência da resposta inflamatória, caracterizada pela produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, que contribui para a manutenção de um processo inflamatório persistente e para o desenvolvimento das manifestações clínicas crônicas da doença (GASQUE et al., 2015). De acordo com Hoarau et al. (2010), pacientes que evoluem para a fase crônica da chikungunya mantêm uma resposta imune inflamatória polarizada. Os autores observaram que a presença circulante de IL-12 (interleucina 12) e da expressão de mRNA (ácido ribonucleico) de IFN- α sugerem a persistência viral ou antigênica, a qual pode estimular continuamente a resposta imune celular inata, contribuindo para a manutenção do processo inflamatório e para a cronificação da doença.

Nas Américas, foram registrados 313.132 casos ao longo de 2025, dos quais 113.926 foram confirmados, incluindo 170 óbitos distribuídos em 18 países (OPAS, 2026). No Brasil, as condições climáticas tropicais especialmente durante o verão, caracterizado por períodos intensos de chuvas seguidos por intervalos secos, favorecem a proliferação dos mosquitos vetores de arboviroses em todas as regiões do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul), abrangendo a maioria dos estados brasileiros. Nas últimas quatro semanas epidemiológicas, as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste concentraram o maior número de notificações, com destaque para os estados de Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo, que apresentaram maior incidência. Desde o início de 2026, observa-se crescimento contínuo dos casos de chikungunya no país até a 8ª semana epidemiológica. Segundo o painel de monitoramento de arbovirose, no ano de 2026 observou-se predominância de casos no sexo feminino, correspondendo a cerca de 58% das notificações, sendo os adultos jovens a faixa etária mais acometida, especialmente indivíduos entre 20 e 29 anos. De acordo com dados epidemiológicos atualizados até 23 de março de 2026, o estado de Minas Gerais registrou um total de 2.881 casos confirmados de chikungunya. Entre os municípios mais afetados destaca-se Governador Valadares, localizado na região leste do estado, que segundo a regional de saúde de Governador Valadares apresentou no ano de 2024 um cenário epidêmico, caracterizado por um aumento expressivo no número de casos prováveis de chikungunya, superando os registros observados em anos anteriores que também apresentaram elevação da incidência, como 2017 e 2023.

Diante desse contexto, o presente estudo de revisão teve como objetivo analisar a relação entre marcadores inflamatórios rotineiramente avaliados na prática clínica como ferritina, proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) com o processo de cronificação da Chikungunya. Além disso, buscou-se avaliar o potencial desses biomarcadores como ferramentas auxiliares para o monitoramento da evolução da doença e da condição dos pacientes, bem como sua possível aplicação como alvos terapêuticos no desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A CHIKUNGUNYA

A Chikungunya é uma doença viral transmitida por mosquitos que possui como principais sintomas febre e fortes dores articulares. A expressiva dor musculoesquelética observada nos pacientes está relacionada ao tropismo viral por células progenitoras do músculo esquelético e por fibroblastos presentes nos tecidos conjuntivos de músculos e articulações, regiões ricas em terminações nervosas nociceptivas, o que contribui para a intensidade do quadro. Outras manifestações clínicas frequentemente observadas incluem exantema maculopapular, náuseas, vômitos, cefaléia, além de alterações laboratoriais como linfopenia e trombocitopenia de grau moderado. Embora incomuns, formas graves podem ocorrer e envolver complicações neurológicas, demandando maior atenção clínica (WONG; CHU, 2018).

O CHIKV é um vírus envelopado constituído por RNA de fita simples com polaridade positiva, apresentando genoma com aproximadamente 12 kb de extensão. Esse genoma codifica quatro proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4), envolvidas no processo replicativo, e responsáveis pela formação da partícula viral. As partículas virais possuem diâmetro médio entre 60 e 70 nm. A infecção celular ocorre, predominantemente, por meio da interação do vírus com receptores específicos presentes na membrana da célula hospedeira, como o MXRA8, que facilita a adesão e a internalização viral. Após a ligação ao receptor, o vírus é internalizado por endocitose, seguida pela fusão do envelope viral com a membrana do endossomo, promovendo a liberação do RNA genômico no citoplasma (SUN et al., 2025).

No interior da célula, o RNA viral atua diretamente como RNA mensageiro, sendo traduzido em uma poliproteína não estrutural que posteriormente é clivada nas proteínas nsP1–nsP4. Essas proteínas associam-se para formar o complexo de replicação viral, responsável pela síntese de uma fita intermediária de RNA de polaridade negativa. Essa fita serve como molde tanto para a produção de novos genomas virais quanto para a síntese de um RNA subgenômico, que direciona a tradução das proteínas estruturais. Por fim, os novos vírions são montados no citoplasma, sofrem processamento no complexo de Golgi e são liberados da célula hospedeira por meio de exocitose (ZHAO et al., 2026). A figura 1 apresenta uma

representação esquemática da estrutura do vírus, destacando seus principais componentes.

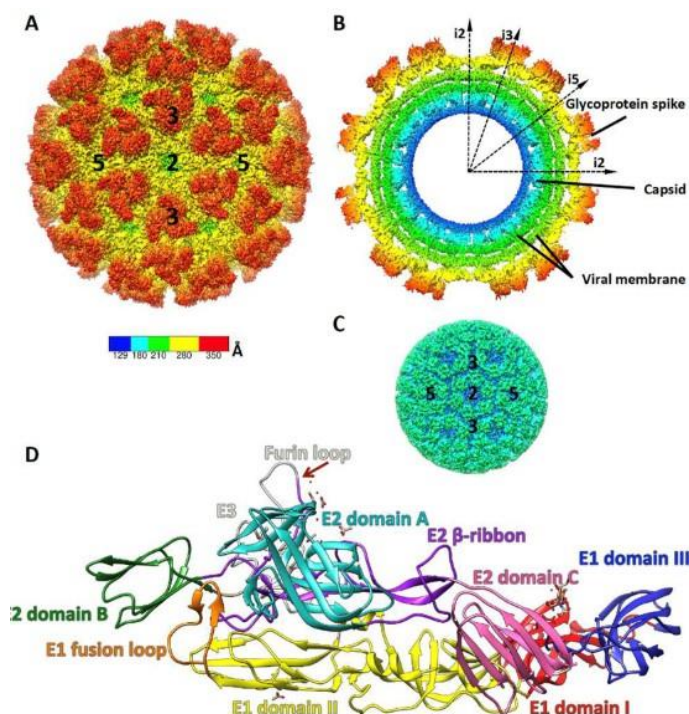


Figura 1 – Estrutura do vírus Chikungunya (CHIKV) e glicoproteínas do envelope. Mapa de densidade de criomicroscopia eletrônica de (**A**); VLP do CHIKV vista em corte transversal (**B**); núcleo do nucleocapsídeo do CHIKV, colorido de acordo com a distância radial a partir do centro do vírus (**C**); (**D**) Estrutura do heterodímero.

Fonte: Adaptado; JIN, Jing; SIMMONS, Graham (2019).

No hospedeiro, o vírus apresenta elevado tropismo por tecidos do sistema musculoesquelético, incluindo sinoviócitos, fibroblastos e miócitos, além de demonstrar afinidade por estruturas do tecido nervoso. Após a inoculação pelo vetor, a infecção inicial ocorre principalmente em fibroblastos e macrófagos, onde o vírus passa a utilizar a maquinaria celular do hospedeiro para promover sua replicação. Em seguida, ocorre disseminação sistêmica por meio da corrente sanguínea e do sistema linfático, possibilitando o alcance de diferentes tecidos, como articulações, musculatura e nervos periféricos. A presença viral nesses locais está associada a lesões celulares e à ativação de mecanismos imunológicos, os quais contribuem para o desenvolvimento do quadro clínico caracterizado por febre elevada, artralgia intensa e resposta inflamatória sistêmica nos indivíduos acometidos (FREPPPEL et

al., 2024). A Figura 2 apresenta, de forma esquemática, os principais locais de tropismo do vírus

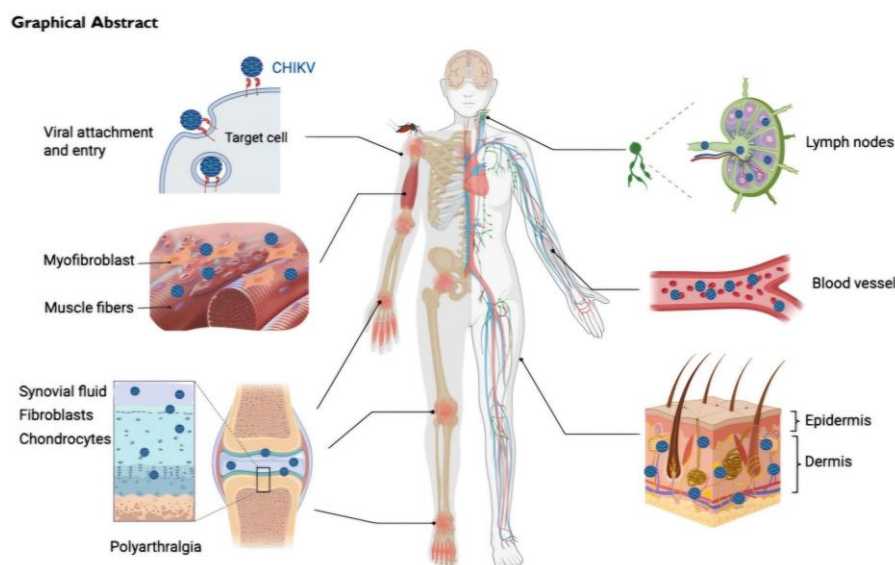


Figura 2 – Distribuição do vírus da Chikungunya no corpo humano

Fonte: Adaptado ZHAO et al., (2026)

2.2. FASES DA DOENÇA

A doença causada pelo CHIKV apresenta evolução clínica dividida em estágios bem definidos. A fase aguda pode ser subdividida em duas etapas: a fase virêmica, que dura aproximadamente de 5 a 10 dias, e a fase pós-virêmica, que se estende de 6 a 21 dias. Na fase virêmica, observa-se início súbito de febre alta (acima de 39 °C), associada a poliartralgia intensa e incapacitante, podendo ocorrer também poliartrite, mialgia, cefaléia e exantema. Já a fase pós-virêmica é marcada pela ausência de febre, porém com persistência de poliartralgia e artrite. Outros sintomas podem incluir mialgia, prurido, edema de partes moles, fadiga, linfadenopatia e anorexia. O comprometimento articular geralmente apresenta padrão simétrico e aditivo, acometendo principalmente articulações de membros superiores, como punhos, falanges, ombros e cotovelos. Nos membros inferiores, os tornozelos são os mais frequentemente afetados, seguidos por joelhos, pés e quadris. Em casos atípicos, pode haver envolvimento de articulações vertebrais,

temporomandibulares e esternoclaviculares (WH. Ng, K. Amaral, E. Javelle, S. Mahalingam, 2024).

A fase pós-aguda tem início, em geral, após o 21º dia do surgimento das manifestações clínicas, podendo estender-se por até três meses. Nesse período, uma parcela significativa dos pacientes passa a apresentar poliartralgia ou poliartrite persistente, com comprometimento articular e periarticular. As principais manifestações clínicas incluem artralgia, artrite caracterizada por sinovite com ou sem derrame articular, além de tenossinovite, bursite, entesite, periostite e tendinite, havendo, em alguns casos, risco de ruptura tendínea (CUNHA; TRINTA, 2017). Manifestações como dor neuropática e síndrome do túnel do carpo são frequentemente descritas nesse período. Além disso, podem estar presentes sintomas sistêmicos, como astenia e quadros depressivos. Também há registros de recorrência de febre, prurido e exantema maculopapular, bem como do aparecimento de lesões cutâneas purpúricas, vesiculares e bolhosas. Quando os sinais e sintomas persistem por período superior a três meses desde o início do quadro clínico, caracteriza-se a evolução para a fase crônica da chikungunya (BRASIL, 2024).

A fase crônica é definida pela manutenção das manifestações musculoesqueléticas por período superior a três meses após o início da doença. Nessa etapa, predominam quadros de dor intensa e limitante, que podem apresentar caráter contínuo ou recorrente, com características semelhantes às observadas nas fases anteriores. Diversos estudos apontam fatores associados ao maior risco de cronificação das queixas articulares, destacando-se: sexo feminino, idade superior a

45 anos, presença de dor intensa na fase aguda, edema articular, rigidez ou poliartrite, histórico prévio de doença articular, diabetes mellitus e elevada carga viral. As articulações mais frequentemente acometidas incluem mãos, punhos, joelhos e tornozelos, geralmente acompanhadas de rigidez matinal e edema. Também são relatados comprometimento da região cervical e dos ombros, com dor e limitação da amplitude de movimento. A dor neuropática está presente em aproximadamente 20% dos pacientes, sendo muitas vezes subdiagnosticada. Esse aspecto pode contribuir para insucesso terapêutico, uma vez que tais manifestações não respondem adequadamente aos esquemas analgésicos convencionais, exigindo abordagem específica. Em uma parcela dos casos, observa-se progressão para artrite erosiva de caráter evolutivo, com características clínicas semelhantes às

artrites reumatoide ou psoriática. Entretanto, apenas uma minoria dos pacientes desenvolve um padrão inflamatório persistente na fase crônica da doença (BRASIL, 2024).

2.3. O QUE É A CRONIFICAÇÃO DA DOENÇA?

A cronificação caracteriza-se pela não resolução do processo inflamatório e pela sua persistência no organismo. De modo geral, a inflamação aguda apresenta duração limitada, com resolução esperada em até aproximadamente três meses. Quando os sinais e sintomas persistem além desse período, considera-se a possibilidade de evolução para a fase crônica, o que pode estar associado à falha dos mecanismos de eliminação do agente agressor ou à ocorrência de fenômenos de auto agressão mediados pelo próprio sistema imunológico. A inflamação crônica, frequentemente relacionada a processos infecciosos, pode se perpetuar em decorrência de diferentes fatores, entre eles, destacam-se o desequilíbrio entre mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Quando os mecanismos pró-inflamatórios são excessivamente inibidos por respostas anti-inflamatórias, pode haver redução da eficiência na eliminação do patógeno, favorecendo sua persistência. Por outro lado, a ineficiência dos mecanismos anti-inflamatórios pode permitir uma resposta pró-inflamatória exacerbada, contribuindo para a eliminação do agente agressor, porém aumentando o risco de dano tecidual e auto agressão imunológica (FILHO, Geraldo B; 2021).

É evidente que a chikungunya, a depender da fase clínica em que o paciente se encontra, pode apresentar caráter significativamente debilitante, comprometendo a realização de atividades básicas, como a locomoção, bem como tarefas cotidianas simples, tais como pentear os cabelos e calçar sapatos. Além do impacto funcional, a doença pode estar associada ao desenvolvimento ou agravamento de outras condições clínicas, repercutindo de maneira ampla na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A avaliação da qualidade de vida por meio do instrumento World Health Organization Quality of Life – WHOQOL-BREF, desenvolvido pela World Health Organization, tem demonstrado comprometimento significativo dos domínios físico, psicológico e social em indivíduos com manifestações pós-virais persistentes. Esses achados reforçam que a cronicidade da chikungunya não se

limita ao dano articular, mas repercute de forma abrangente na saúde do paciente como um todo (NASCIMENTO; MACHADO; AMORIM, 2025).

2.5. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS USADOS ATUALMENTE

Os objetivos do tratamento da Chikungunya atualmente incluem o alívio da dor e a prevenção da destruição articular, com o manejo da doença envolvendo suas diferentes fases: aguda, pós-aguda e crônica. Na fase aguda, diante da confirmação clínica do quadro, a conduta terapêutica tem como principal objetivo o alívio da dor e o controle sintomático, sendo indicados analgésicos para o manejo da dor aguda. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), de modo geral, não são recomendados nesse período inicial, em virtude do risco potencial de complicações, como hemorragias e lesão renal, especialmente enquanto não se descarta a possibilidade de outras arboviroses com manifestações clínicas semelhantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Como suporte, recomenda-se a utilização da Escala Visual Analógica (EVA) como instrumento para mensuração da intensidade da dor, a qual varia de 0 a 10 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Nos casos de dor leve (EVA entre 1 e 3), os analgésicos mais frequentemente indicados são dipirona e paracetamol. Para adultos, a dipirona pode ser prescrita na dose de 1,0 g a cada 6 horas. O paracetamol, por sua vez, pode ser administrado em doses de 500 a 750 mg a cada 4 a 6 horas, respeitando-se a dose máxima diária de 4,0 g, em razão do risco de hepatotoxicidade. Para dor de intensidade severa (EVA entre 7 e 10), indica-se a associação de dipirona ou paracetamol a um analgésico opióide. Entre os opióides mais utilizados destaca-se o tramadol, geralmente prescrito na dose de 50 a 100 mg a cada 6 horas (MARQUES *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Alternativamente, pode-se optar pela combinação de codeína com paracetamol, conforme avaliação clínica individualizada. Caso a dor persista mesmo após a utilização de analgésicos comuns e opioides, recomenda-se a aplicação do questionário DN4 (Questionário para dor neuropática), instrumento validado para rastreamento de dor neuropática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Confirmada essa etiologia, o manejo terapêutico deve incluir fármacos específicos para dor neuropática, como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina e carbamazepina), conforme avaliação

clínica individualizada. Já a fase pós-aguda da chikungunya corresponde ao período compreendido entre 15 e 90 dias após o início dos sintomas, caracterizando-se pela persistência das manifestações clínicas, especialmente articulares. Nos casos de dor leve (EVA entre 1 e 3), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem a primeira opção terapêutica. Entre os mais utilizados destacam-se o ibuprofeno, na dose de 400 mg a cada 8 horas, a nimesulida (100 mg/dia) e o meloxicam (7,5 a 15 mg/dia) (CUNHA; TRINTA, 2017; MARQUES *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Com a melhora, recomenda-se a suspensão gradual da medicação. Entretanto, na persistência dos sintomas dolorosos ou inflamatórios, pode ser indicada a introdução de corticosteróides em dose anti-inflamatória. A prednisona é frequentemente empregada, em doses de até 0,5 mg/kg/dia, não ultrapassando 40 mg ao dia, administrada em dose única diária. A fase crônica corresponde à fase em que as queixas musculoesqueléticas persistem nos pacientes com por um período superior a 90 dias. Nesta fase, o uso de analgésicos, opioides, AINEs e corticoides pode ser instituído nos casos refratários ou recidivantes, ou ainda como ponte enquanto se aguarda o início da ação das drogas de fase crônica. A droga de escolha nesta fase é preferencialmente a hidroxicloroquina (HCQ) 5 mg/kg/dia, máximo de 400 mg por dia. Os pacientes devem ser avaliados após oito semanas, e em caso de resposta clínica favorável deve-se manter a droga por mais três meses. Na falha do HCQ, deve ser prescrito o Metotrexato (MTX) 10–25 mg/semana com ácido fólico 1 mg/dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024; CUNHA; TRINTA, 2017).

A partir de 2025, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou o registro da vacina IXCHIQ (vacina recombinante atenuada contra o vírus Chikungunya), produzida pelo Instituto Butantan. O imunizante é administrado em dose única e está indicado para a prevenção da chikungunya em indivíduos com 18 anos ou mais que apresentem risco aumentado de exposição ao vírus. Entretanto, a vacina é contraindicada para gestantes e para pessoas com imunodeficiência ou em uso de terapias imunossupressoras (ANVISA, 2025).

Apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas contra a Chikungunya, os anticorpos monoclonais têm se mostrado uma alternativa terapêutica promissora em situações específicas, especialmente para pacientes imunocomprometidos ou com maior risco de desenvolver formas graves da doença. Além disso, esses anticorpos podem ser desenvolvidos para reconhecer epítomos altamente

conservados do vírus, o que pode proporcionar maior amplitude de ação e potencial proteção diante da variabilidade viral (HAN *et al.*, 2025). A proteína E2 constitui um dos principais alvos dos anticorpos neutralizantes contra o vírus Chikungunya, devido à sua participação na interação do vírus com as células hospedeiras e no processo de entrada viral. Os anticorpos monoclonais (mAbs) direcionados à proteína E2 podem neutralizar o vírus por diferentes mecanismos, incluindo a inibição da ligação do vírus aos receptores celulares e o bloqueio das alterações conformacionais necessárias para a fusão das membranas viral e celular (CLAYTON, 2016)

2.4. MARCADORES BIOQUÍMICOS/IMUNOLÓGICOS E SUA RELAÇÃO COM A CHIKUNGUNYA

Após a infecção se estabelecer no organismo, o sistema imunológico é ativado com o objetivo de controlar e eliminar o agente infeccioso. Esse processo envolve o recrutamento de leucócitos para os locais afetados e a liberação de citocinas inflamatórias. Por se tratar de uma infecção viral, a resposta imune inata é a primeira linha de defesa a ser ativada. Durante a fase aguda da doença, observa-se uma resposta inflamatória intensa, caracterizada pelo aumento de mediadores imunológicos e pela infiltração de células imunes nos tecidos acometidos. Entre os principais mediadores envolvidos destacam-se as citocinas interleucina IL-6, IL-8, interferon alfa (IFN- α), proteína induzida por interferon gama (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1) e o monócito induzido por interferon gama (MIG). Além disso, concentrações elevadas de IL-1 β , IL-17A, IL-27 e do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) têm sido associadas à maior intensidade da dor articular observada nos pacientes (ZHAO *et al.*, 2026).

O aumento e a manutenção de níveis elevados de determinados marcadores bioquímicos e imunológicos têm sido associados ao processo de cronificação da chikungunya. Diversos estudos investigaram a participação de citocinas inflamatórias nesse processo, destacando-se a IL-6, além do interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-13 (IL-13). Esses achados sugerem que a persistência de uma resposta inflamatória pode estar relacionada à evolução da doença para a fase crônica. Entre as citocinas avaliadas,

a IL-6 foi uma das mais frequentemente investigadas e citadas na literatura, apresentando possível associação com a manutenção do processo inflamatório e a cronificação da chikungunya (FERREIRA *et al.*, 2021). A resposta inflamatória envolvendo monócitos e macrófagos apresenta importante participação nas manifestações articulares associadas à infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV). Durante a infecção, o acometimento das articulações sinoviais pode resultar em manifestações semelhantes às observadas em doenças artríticas, incluindo a poliartrite (AMDEKAR *et al.*, 2017; PHUKLIA *et al.*, 2013). Esse processo envolve diferentes tipos celulares presentes na membrana sinovial, entre eles os macrófagos sinoviais e os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, que possuem participação relevante na resposta inflamatória articular (BARTOK; FIRESTEIN, 2010). Estudos experimentais demonstraram que os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos podem ser infectados pelo CHIKV e, como consequência, aumentar a produção de mediadores envolvidos na inflamação e na remodelação óssea, incluindo IL-6, IL-8, CCL2/MCP-1 e RANKL (NORET *et al.*, 2012; PHUKLIA *et al.*, 2013). Esses mediadores podem favorecer o recrutamento de monócitos para o tecido articular e estimular sua diferenciação em células com características semelhantes às dos osteoclastos. Além disso, essas células podem produzir citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , contribuindo para a manutenção da resposta inflamatória e das alterações articulares (PHUKLIA *et al.*, 2013). Nesse contexto, a persistência da atividade inflamatória e a formação de células com características osteoclastogênicas podem contribuir para alterações estruturais das articulações e para a manutenção das manifestações artríticas associadas à infecção pelo CHIKV. Esse mecanismo apresenta semelhanças com processos observados em doenças inflamatórias articulares, como a artrite reumatoide, nas quais a atividade osteoclastogênica está relacionada à destruição da estrutura óssea (SCHETT *et al.*, 2007).

Apesar da importância da resposta inflamatória na patogênese e na cronificação da chikungunya, ainda não está claramente estabelecido quais marcadores inflamatórios estão associados ao desenvolvimento da forma crônica da doença.

Na prática clínica, a avaliação da atividade inflamatória sistêmica pode ser realizada por meio da determinação de marcadores inflamatórios, entre os quais se destacam algumas proteínas de fase aguda. Essas proteínas apresentam alterações

em suas concentrações plasmáticas em resposta ao processo inflamatório, sendo classificadas em proteínas de fase aguda positivas, cujas concentrações tendem a aumentar, e negativas, cujas concentrações tendem a diminuir. Entre as proteínas de fase aguda positivas, destacam-se a PCR, o fibrinogênio e a ferritina. Além desses marcadores, a VHS, embora não seja uma proteína de fase aguda, constitui um marcador indireto de inflamação amplamente utilizado na prática clínica, especialmente para o acompanhamento da atividade inflamatória em diferentes condições clínicas.

A investigação da associação entre esses marcadores inflamatórios e a cronificação da chikungunya pode contribuir para a identificação de parâmetros relacionados à evolução da doença, auxiliando no acompanhamento clínico dos pacientes e, potencialmente, na identificação precoce daqueles com maior risco de desenvolver manifestações crônicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, as evidências sobre a associação dos marcadores inflamatórios ferritina, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) com a cronificação da chikungunya, bem como seu potencial como preditores da evolução para a forma crônica da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma busca nas principais bases de dados da literatura médica usando os termos combinados para levantamento dos artigos publicados com o tema proposto.
- Selecionar os artigos que participarão da revisão por meio dos critérios de inclusão e exclusão.
- Extrair os dados dos marcadores inflamatórios dos estudos selecionados.
- Verificar a associação entre os marcadores avaliados e o desenvolvimento da fase crônica da doença.
- Elaborar um artigo de revisão com os achados da influência dos marcadores inflamatórios estudados e a cronificação da Chikungunya.
- Auxiliar na identificação precoce da evolução da Chikungunya para a fase crônica da doença.
- Nortear futuros tratamentos farmacológicos para a doença.

4 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, método que permite a análise e a síntese de resultados provenientes de diferentes tipos de estudos, como pesquisas experimentais, estudos observacionais e outras revisões, possibilitando uma compreensão ampla e aprofundada sobre o tema de interesse.

Para a realização desta revisão, foi utilizado um protocolo, para a construção de revisões integrativas da literatura, com as seguintes etapas: 1) formulação da pergunta de pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos e seleção da amostra; 3) categorização e organização dos estudos selecionados por meio de fichamento; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; 6) Apresentação clara e sistemática das evidências obtidas a partir da análise da literatura (Whittemore; Knafl, 2005). Não foi estabelecido um período específico para a delimitação temporal dos estudos. Entretanto, a busca nas bases de dados foi realizada entre o final do mês de maio e o início do mês de junho de 2026.

A primeira etapa consistiu na definição da pergunta de pesquisa: Marcadores inflamatórios utilizados na prática clínica, como ferritina, PCR, velocidade de VHS e TNF- α , podem estar associados à cronificação da chikungunya e apresentarem potencial como marcadores preditivos da evolução para a forma crônica da doença? A partir disso, iniciou-se a busca e seleção dos estudos que compuseram a revisão.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, indexados nas bases de dados Scopus, PubMed e Scielo e os filtros utilizados foram em humanos, adultos (maiores que 19 anos). Já os critérios de exclusão foram: estudo com animais e *in vitro*, e estudos que não realizavam avaliação dos parâmetros inflamatórios escolhidos.

A estratégia de busca foi realizada por meio da pesquisa avançada, utilizando o operador booleano "AND", com os seguintes descritores: "*Chikungunya and ferritin and chronic disease, Chikungunya and ferritin and chronification, ferritin and Chikungunya-Induced Chronic Polyarthritis, Chikungunya and CRP and chronic disease, Chikungunya and CRP and chronification, CRP and Chikungunya-Induced Chronic Polyarthritis, Chikungunya and ESR (erythrocyte sedimentation rate) and chronic disease, Chikungunya and ESR (erythrocyte sedimentation rate) and chronification, ESR (erythrocyte sedimentation rate) and Chikungunya-Induced*

Chronic Polyarthritis, Chikungunya and TNF- α and chronic disease, Chikungunya and TNF- α and chronification, TNF- α and Chikungunya-Induced Chronic Polyarthritis".

Posteriormente, foi realizada uma primeira avaliação dos artigos encontrados nas buscas para ver quais deles abordavam sobre os marcadores bioquímicos relacionados com a Chikungunya. Os principais achados foram organizados em um quadro sinóptico, contendo as referências bibliográficas, os títulos dos estudos, os objetivos das pesquisas, os resultados mais relevantes e os respectivos identificadores digitais de objeto (DOI).

Foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados e a interpretação dos resultados dos estudos foi demonstrada por meio de um quadro comparativo, que possibilitou analisar a correlação entre os marcadores Ferritina, PCR, VHS e TNF- α e o processo de cronificação da doença. Por fim, os resultados foram apresentados de forma sistemática e organizada, sendo confrontados com as evidências disponíveis na literatura científica, a fim de verificar a consistência e a confiabilidade dos achados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa.

Foi utilizado IA como ferramenta de apoio durante a elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso, principalmente para revisão textual, organização das ideias e esclarecimento de conceitos. A análise crítica, seleção das informações, referências bibliográficas e conteúdo final são de responsabilidade da autora.

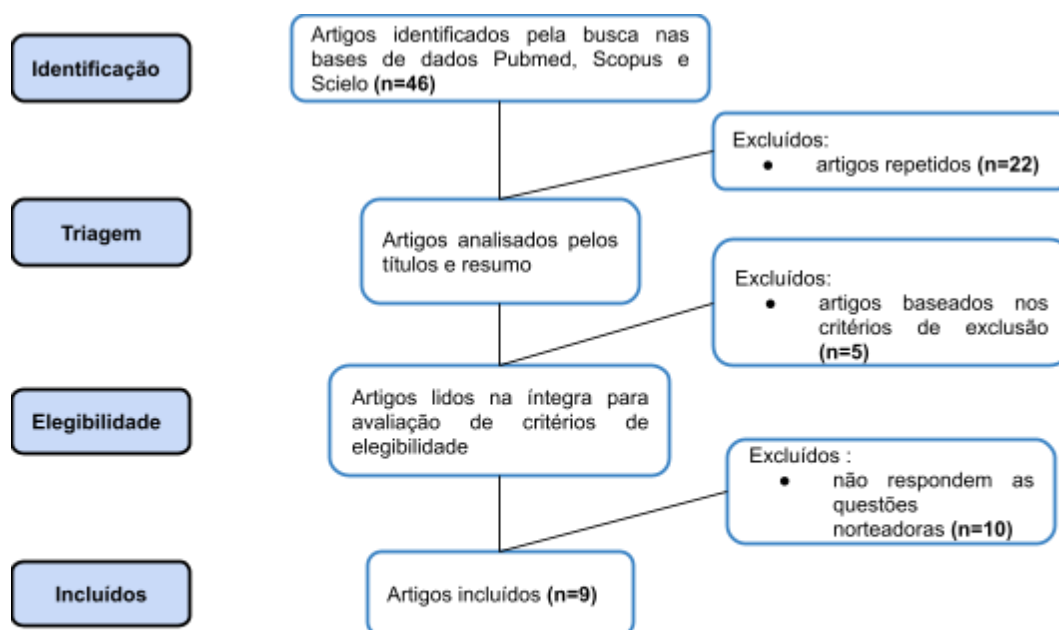
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados correspondem aos principais achados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa da literatura. A estratégia de busca, realizada nas bases de dados selecionadas por meio dos descritores previamente definidos, resultou na identificação de 46 estudos.

Após a etapa de identificação, procedeu-se à remoção dos estudos duplicados, totalizando 22 registros excluídos. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos restantes foram submetidos à etapa de triagem, sendo excluídos 5 estudos por atenderem aos critérios de exclusão previamente estabelecidos, incluindo estudos realizados em animais ou *in vitro*, bem como aqueles que não apresentavam avaliação dos parâmetros inflamatórios selecionados para esta revisão. Posteriormente, os artigos potencialmente relevantes foram avaliados na íntegra. Nessa etapa, 10 estudos foram excluídos por não responderem à questão norteadora da pesquisa, apesar de apresentarem, inicialmente, características compatíveis com os critérios de elegibilidade.

Ao final do processo de seleção, 9 artigos atenderam a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão. O fluxograma PRISMA apresentado a seguir ilustra detalhadamente as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, bem como o quantitativo de registros excluídos em cada fase do processo.

Fluxograma Prisma - Estratégia de busca



Fonte: Autoral (2026)

Foram selecionados nove artigos para compor esta revisão integrativa da literatura. Entre os estudos incluídos, oito apresentaram delineamento observacional, sendo distribuídos em estudos de coorte (n=4), caso-controle (n=1), transversal (n=1), observacional longitudinal (n=1) e série de casos (n=1). Além disso, foi incluída uma revisão sistemática (n=1), totalizando os nove estudos analisados.

Para a extração e síntese dos dados, foi realizada uma leitura detalhada das seções de resultados e discussão de cada artigo selecionado. Os principais achados foram organizados em um quadro sinóptico (Quadro 1). Essa sistematização possibilitou uma análise comparativa dos estudos e uma melhor compreensão das evidências disponíveis acerca da relação entre os marcadores inflamatórios e a cronificação da Chikungunya. O Quadro 1 apresenta a caracterização dos estudos incluídos e os principais resultados identificados nesta revisão.

Quadro 1 - Principais achados dos artigos selecionados nas bases de dados

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
(BRITO <i>et al.</i> , 2023)	Inflammation, fibrosis and E1 glycoprotein persistence in joint tissue of patients with post-Chikungunya chronic articular disease	Estudo Observacional longitudinal	Caracterizar as manifestações articulares histológicas e os níveis séricos de citocinas em pacientes com chikungunya crônica na região centro-sul do Mato Grosso, após o surto expressivo ocorrido entre 2016 e 2018.	Encontrou-se níveis elevados de TNF- α , MCP-1, IP-10, IL-17, IL-4 e IL-2 em todas as amostras de pacientes com a doença articular crônica, tanto antes quanto depois da biópsia realizada.	Pubmed DOI: https://doi.org/10.1590/0037-8682-0278-2023
(FERREIRA <i>et al.</i> , 2021)	Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: a systematic review and meta-analysis	Estudo de Revisão Sistemática	Identificar a existência de biomarcadores relacionados à gravidade e cronificação da febre	Os resultados obtidos nos estudos analisados demonstraram que as citocinas IL-6, TNF- α e MCP-1 foram os marcadores inflamatórios que apresentaram maior correlação com o processo de cronificação da chikungunya.	Scopus DOI: https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163016
(ANNA GENARO <i>et al.</i> , 2020)	Ferritin, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-Reactive Protein Level in Patients with Chikungunya-Induced Chronic Polyarthritis	Estudo Transversal	Investigar se testes inflamatórios de baixo custo e de uso rotineiro poderiam representar ferramentas úteis para monitorar a doença articular crônica associada ao CHIKV, juntamente com o escore de atividade da doença (DAS).	No presente estudo, não foi possível estabelecer uma correlação entre os níveis de ferritina, PCR e VHS e a evolução da doença para a fase crônica. Entretanto, os pacientes que apresentaram níveis elevados desses marcadores, associados a valores medianos dos índices DAS28 e CDAI, demonstraram atividade moderada da doença.	Pubmed DOI: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0066

(THANAPA TI <i>et al.</i> , 2017)	Impaired NK cell functionality and increased TNF- α production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis	Estudo de Coorte	Avaliar o fenótipo e as funções das células NK (CD56+ e CD3-) e células T semelhantes a NK (CD56+ e CD3+) em pacientes com artrite crônica por chikungunya e AR.	Observou-se uma maior porcentagem de células NK produtoras de TNF- α em pacientes com artrite reumatoide (AR) em comparação ao grupo controle. Além disso, foi identificada uma maior proporção de células T NK-like nos grupos com AR e com artrite crônica associada à chikungunya, quando comparados ao grupo controle.	Pubmed DOI: https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.02.006
(SEPÚLVE DA-DELGA DO <i>et al.</i> , 2016)	Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report	Estudo de Série de Casos Prospectivo	Avaliar a associação entre os danos articulares, deficiência autodeclarada com relação aos biomarcadores inflamatórios.	Foi constatado que os pacientes que evoluíram para as formas subaguda e crônica da doença apresentaram valores mais elevados dos níveis de IL-6 e da velocidade de hemossedimentação (VHS), em comparação aos demais pacientes.	Pubmed DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-016-3419-2
(KASBE <i>et al.</i> , 2024)	Elevated Complement Activation Fragments and C1q-Binding Circulating Immune Complexes in Varied Phases of Chikungunya Virus Infection	Estudo de Coorte	Demonstrar a ativação do complemento durante a progressão da doença induzida pelo CHIKV e sua associação com complexos imunes circulantes contendo IgG ligadora de C1q (CIC-C1q) e citocinas inflamatórias moduladas pelo complemento.	Não foram detectadas diferenças significativas nos níveis de PCR nos grupos agudo, crônico e recuperado em comparação com o grupo controle. Já os níveis plasmáticos de TNF- α foram significativamente reduzidos no grupo de indivíduos recuperados em comparação com os grupos controle e agudo.	Pubmed DOI: https://doi.org/10.1007/s00284-024-03732-7

(CHAAITH ANYA <i>et al.</i> , 2011)	Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection	Estudo de Coorte	Avaliar o papel de várias citocinas na patogênese da artropatia por CHIKV, estudando os níveis dessas citocinas no soro de pacientes que apresentaram diferentes desfechos clínicos após a infecção por CHIKV.	Seis citocinas, a saber, IL1-RA, IL-6, IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β e MCP-1, apresentaram níveis mais elevados em pacientes com artropatia crônica após infecção por CHIKV em comparação com o grupo controle.	Pubmed: DOI: https://doi.org/10.1089/vim.2010.0123
(ANFASA <i>et al.</i> , 2017)	Hyperferritinemia is a potential marker of chronic chikungunya: A retrospective study on the Island of Curaçao during the 2014–2015 outbreak.	Estudo de Coorte	Descrever o primeiro surto de CHIKV na ilha de Curaçao, validar os kits de diagnóstico disponíveis comercialmente para diagnosticar a infecção por CHIKV e identificar marcadores associados à infecção crônica.	A proporção de pacientes com artralgia crônica foi significativamente maior no grupo com níveis elevados de ferritina em comparação com níveis normais de ferritina.	Scopus DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.11.003
(SENGUP TA; BHATTAC HARYA; TRIPATHI, 2023)	Increased CRP, anti-CCP antibody, IL-2R, COMP levels in prognosis of post-chikungunya chronic arthritis and protective role of their specific genotypes against arthritic manifestation	Estudo Caso-Controle pareado	Explorar os valores prognósticos das proteínas séricas (PCR, anti-CCP, IL-2R, COMP) e seus polimorfismos genéticos na determinação da artrite aguda e crônica em pacientes infectados pelo CHIKV.	As concentrações médias de proteína C-reativa (PCR) sérica foram significativamente maiores nos grupos com artrite aguda e artrite pós-chikungunya em comparação ao grupo sem artralgia, que apresentou menores níveis médios de PCR. Além disso, os pacientes do grupo com artrite aguda associada à artrite pós-chikungunya apresentaram concentrações de PCR significativamente mais elevadas do que aqueles com artrite aguda isolada.	Scopus DOI: https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198998

Fonte: Autoral (2026).

Dos estudos incluídos na revisão, sete buscaram identificar evidências de biomarcadores associados ao processo de cronificação da chikungunya. Um estudo avaliou testes inflamatórios de baixo custo como possíveis ferramentas para o monitoramento da doença articular. Outro investigou as manifestações histológicas associadas à infecção pelo CHIKV, enquanto um estudo analisou o fenótipo de células NK e de células T semelhantes às células NK em pacientes com artrite. Além disso, um estudo teve como objetivo demonstrar a ativação do sistema complemento durante a progressão da doença induzida pelo CHIKV e sua associação com complexos imunes circulantes contendo IgG ligadora de C1q (CIC-C1q). Por fim, outro estudo investigou o valor prognóstico de proteínas séricas, incluindo a PCR, o anticorpo anti-CCP, o receptor de interleucina-2 (IL-2R) e a proteína oligomérica da matriz da cartilagem (COMP), bem como de seus polimorfismos genéticos, na determinação da evolução da artrite aguda para a forma crônica.

Os principais marcadores investigados nos estudos analisados incluíram diferentes citocinas, marcadores inflamatórios, componentes do sistema imunológico e parâmetros bioquímicos. Entre as citocinas e quimiocinas avaliadas, destacaram-se TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-10,, IL-13, IL-15, IL-17/IL-17A, IL-18, IL-1RA, IL-2R, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, eotaxina e GM-CSF. Também foram investigados fatores de crescimento, como EGF, HGF, FGF básico, G-CSF e VEGF. Além dos mediadores inflamatórios, os estudos avaliaram marcadores laboratoriais e imunológicos, incluindo PCR, VHS, ferritina, fator reumatoide (FR), anticorpo anti-CCP, células NK e células T. Também foram analisados componentes e produtos relacionados à ativação do sistema complemento, como C3a, C5a, sC5b-9 e complexos imunes circulantes contendo CIC-C1q. Entre os marcadores relacionados à integridade e ao metabolismo hepático e sistêmico, foram avaliados a proteína COMP, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), bilirrubina e albumina.

Dos marcadores propostos nesse estudo, o TNF- α foi avaliado em quatro dos estudos incluídos nesta revisão, sendo que, em dois deles, o aumento de seus níveis esteve associado ao processo de cronificação da chikungunya. A ferritina foi investigada em dois estudos e apresentou correlação com a cronificação em um deles. Da mesma forma, a PCR foi analisada em três estudos, porém apenas um demonstrou associação entre seus níveis elevados e a evolução para a fase crônica.

O VHS, por sua vez, foi avaliado em dois estudos, sendo observada correlação com a cronificação em apenas um. De modo geral, a análise dos estudos incluídos nesta revisão evidenciou que o TNF- α foi o marcador inflamatório que apresentou a associação mais consistente com o processo de cronificação da chikungunya, uma vez que a maioria dos estudos que o investigaram demonstrou essa correlação, já os demais biomarcadores demonstraram menor frequência de associação com o processo de cronificação (Quadro 2).

Quadro 2 - Citocinas e marcadores inflamatórios mais correlacionados nos estudos com o processo de cronificação da Chikungunya.

Estudos	Ferritina	PCR	TNF- α	VHS
(BRITO <i>et al.</i> , 2023)	N	N	↑	N
(FERREIRA <i>et al.</i> , 2021)	N	N	↑	N
(ANNA GENARO <i>et al.</i> , 2020)	IR	IR	N	IR
(THANAPATI <i>et al.</i> , 2017)	N	N	IR	N
(SEPÚLVEDA-DELGADO <i>et al.</i> , 2016)	N	N	N	↑
(KASBE <i>et al.</i> , 2024)	N	IR	IR	N
(CHAAITHANYA <i>et al.</i> , 2011)	N	N	N	N
(ANFASA <i>et al.</i> , 2017)	↑	N	N	N
(SENGUPTA; BHATTACHARYA; TRIPATHI, 2023)	N	↑	N	N

↑ = O Aumento está relacionado com processo de cronificação

↓ = A Redução está relacionado com processo de cronificação

N = Não foi mencionado no estudo

IR = Não apresentou correlação significativa com a cronificação

Os resultados obtidos em relação à ferritina, à proteína C-reativa (PCR) e à velocidade de hemossedimentação (VHS) foram inconclusivos, não permitindo

estabelecer uma associação consistente entre esses marcadores e o processo de cronificação da chikungunya. Entretanto, esses parâmetros podem apresentar utilidade na prática clínica como ferramentas complementares para a avaliação da intensidade da resposta inflamatória, predição da cronificação e o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, contribuindo para o monitoramento do quadro durante o curso da doença.

Observaram que níveis elevados de PCR no início da infecção estavam associados à persistência da dor articular após 12 meses de acompanhamento, sugerindo o potencial deste marcador como um indicador prognóstico da evolução da doença. Além disso, por apresentar baixo custo, ampla disponibilidade e possível relação com maior carga viral, a PCR constitui um exame laboratorial de interesse para o monitoramento dos pacientes (HOARAU *et al.*, 2010).

De forma semelhante, a ferritina e o VHS são amplamente utilizados como marcadores de atividade inflamatória em diversas doenças musculoesqueléticas e reumatológicas, nas quais seus níveis elevados costumam estar relacionados à intensidade do processo inflamatório e à evolução clínica (SEYHAN *et al.*, 2014; REVEILLE, 2015; REISER *et al.*, 2023). Embora as evidências atuais na chikungunya ainda sejam limitadas e não permitam estabelecer uma associação consistente desses marcadores com a cronificação da doença, sua aplicação clínica pode contribuir para a avaliação do estado inflamatório e complementar o acompanhamento dos pacientes, especialmente quando interpretados em conjunto com os achados clínicos e outros exames laboratoriais.

O TNF- α é uma das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da artrite reumatoide, sendo amplamente associado ao processo inflamatório e à progressão da doença. De acordo com os estudos analisados nesta revisão, essa citocina também apresenta importante participação nos casos de cronificação da infecção pelo vírus Chikungunya, sugerindo um mecanismo inflamatório semelhante ao observado na artrite reumatoide. Na artrite reumatoide, o TNF- α estimula a ativação de células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B, promovendo a proliferação e a diferenciação funcional dessas células. Além disso, a ativação dos macrófagos desencadeia a via de sinalização dependente do fator nuclear kappa B (NF- κ B), responsável pela indução da produção de diversas citocinas pró-inflamatórias. Esse processo intensifica a resposta inflamatória local,

favorecendo o desenvolvimento da sinovite e contribuindo para a destruição progressiva da cartilagem e do tecido ósseo (FARRUGIA; BARON, 2016).

A terapia anti-TNF representou um importante avanço no tratamento não apenas da artrite reumatoide (AR), mas também de outras doenças inflamatórias crônicas, como doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e artrite reumatoide juvenil (MITOMA *et al.*, 2018). Além de bloquear a ação do TNF, observou-se que essa abordagem terapêutica também é capaz de reduzir a atividade de outras citocinas pró-inflamatórias relevantes, incluindo IL-1, IL-6 e GM-CSF (MONACO *et al.*, 2014). No tratamento de AR em grande parte dos casos, os anti-TNF (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe) são administrados em associação ao MTX, pois estudos clínicos demonstraram que essa combinação proporciona melhores resultados terapêuticos quando comparada ao uso isolado dessas medicações (MONACO *et al.*, 2014). Os agentes anti-TNF comercializados no Brasil incluem infiximabe, etanercepte e adalimumabe, os quais apresentam mecanismos de ação distintos (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011). O etanercepte consiste em uma proteína de fusão formada pela porção extracelular do receptor tipo II do TNF- α associada à fração Fc da imunoglobulina G1 (IgG1) humana. Essa estrutura dimérica possui elevada afinidade pelo TNF circulante, além de interagir com o TNF ligado aos receptores presentes nas células-alvo (LUO; ZHU, 2022). O infiximabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal quimérico da classe IgG1, composto por uma região variável de origem murina responsável pela ligação ao antígeno e por uma região constante de origem humana (RASSI *et al.*, 2011). Já o adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante IgG1 totalmente humanizado, capaz de se ligar ao TNF- α humano com alta afinidade, bloqueando sua interação com os receptores celulares e promovendo a lise de células que expressam essa citocina em sua superfície (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011). A terapia com agentes anti-TNF constitui uma das opções de tratamento imunobiológico para pacientes com artrite crônica associada à chikungunya, especialmente naqueles que não apresentam resposta satisfatória aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs). O manejo terapêutico desses pacientes segue, em geral, as mesmas recomendações estabelecidas para o tratamento da artrite reumatoide e das espondiloartrites, incluindo a utilização de terapias

imunobiológicas quando houver falha ou resposta inadequada ao tratamento convencional com MMCDs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

O TNF- α apresenta potencial como biomarcador associado à persistência das manifestações musculoesqueléticas após a infecção pelo vírus Chikungunya, devido à sua participação na resposta inflamatória e aos níveis aumentados observados em indivíduos com artralgia persistente. Entretanto, as evidências disponíveis ainda são insuficientes para estabelecer o TNF- α isoladamente como marcador prognóstico validado para prever a evolução para a fase crônica (HOARAU *et al.* 2010., FERREIRA *et al.*, 2021)

Devido à semelhança clínica e ao perfil inflamatório compartilhado entre a chikungunya crônica e a artrite reumatoide, terapias biológicas direcionadas contra, TNF, amplamente utilizadas no tratamento da artrite reumatoide, podem representar potenciais alternativas terapêuticas para pacientes com formas graves e crônicas da chikungunya.

Os estudos avaliados nesta revisão demonstram crescente interesse na identificação de biomarcadores inflamatórios associados à cronificação da chikungunya. Além dos marcadores investigados neste trabalho, como ferritina, PCR, VHS e TNF- α , outras citocinas e quimiocinas têm sido investigadas em razão de sua possível participação na persistência da resposta inflamatória e na evolução para manifestações crônicas da doença. Entre esses mediadores, destacam-se a IL-6, a IL-1 β e a MCP-1/CCL2.

A IL-6 tem sido investigada em diferentes estudos sobre a persistência das manifestações articulares após a infecção pelo vírus Chikungunya. Evidências disponíveis sugerem que níveis elevados de IL-6 podem estar associados à persistência de artralgia e à atividade clínica da doença. Uma revisão sistemática sobre biomarcadores relacionados à gravidade e à cronificação identificou aumento de IL-6 em diferentes estudos envolvendo pacientes que evoluíram para manifestações crônicas. Entretanto, a meta-análise realizada no mesmo trabalho não demonstrou diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-6 entre os grupos avaliados, evidenciando a heterogeneidade dos resultados disponíveis na literatura (SAMPAIO *et al.*, 2022).

Os achados relativos aos biomarcadores inflamatórios devem, portanto, ser interpretados considerando a heterogeneidade dos estudos disponíveis. Diferenças no momento da coleta das amostras, nos métodos empregados para quantificação

dos marcadores, nas características das populações estudadas e nos critérios utilizados para definir a cronificação podem contribuir para a divergência entre os resultados. Estudos anteriores já demonstraram que o perfil de biomarcadores pode variar consideravelmente entre as fases aguda, subaguda e crônica da doença, o que reforça a importância da avaliação longitudinal desses mediadores.

A identificação de marcadores com potencial prognóstico poderá, futuramente, contribuir para a estratificação de pacientes segundo o risco de desenvolvimento de manifestações crônicas e para o acompanhamento clínico daqueles com maior probabilidade de apresentar persistência dos sintomas. Além disso, a compreensão dos mediadores envolvidos na manutenção da inflamação poderá contribuir para a identificação de potenciais alvos terapêuticos.

Entretanto, apesar das evidências encontradas, ainda existem limitações e lacunas no conhecimento acerca desses marcadores, o que reforça a necessidade de novos estudos que permitam caracterizar de forma mais precisa sua participação na evolução da doença e em sua fisiopatologia. Além disso, devem ser consideradas as limitações inerentes ao próprio estudo de revisão integrativa da literatura, como subjetividade na análise, possibilidade de vieses, baixa reprodutibilidade e heterogeneidade metodológica entre os trabalhos avaliados.

6 CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, foi possível identificar um dos principais marcadores bioquímicos relacionados ao processo de cronificação da doença, que é o TNF- α , além de compreender os possíveis desfechos patológicos associados à progressão da enfermidade. Também foram avaliados os protocolos clínicos indicados para cada fase da doença e discutidos potenciais alvos terapêuticos capazes de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento voltadas à fase crônica. Nesse contexto, o marcador bioquímico TNF- α demonstrou associação com a progressão da doença para a fase crônica, sendo além disso, considerado um potencial alvo terapêutico para tratamento da doença. Já a ferritina, a PCR e a VHS demonstraram serem marcadores importantes na clínica como suporte para acompanhamento de uma possível evolução da doença para sua fase crônica.

7 REFERÊNCIAS

ABE, EIJI; ARAI, MICHIO. Synovial Fluid Ferritin in Traumatic Hemarthrosis, Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 168, n. 3, p. 499-505, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1620/tjem.168.499>. Acesso em: 21 jul. 2026.

AL-QAHTANI, Arwa A.; ALHAMLAN, Fatimah S.; AL-QAHTANI, Ahmed Ali. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 9, n. 1, p. 13, 4 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013>. Acesso em: 29 abr. 2026.

AMDEKAR, Sarika; PARASHAR, Deepti; ALAGARASU, Kalichamy. Chikungunya Virus-Induced Arthritis: Role of Host and Viral Factors in the Pathogenesis. **Viral Immunology**, v. 30, n. 10, p. 691-702, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0052>. Acesso em: 10 ago. 2026.

BARTOK, Beatrix; FIRESTEIN, Gary S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. **Immunological Reviews**, v. 233, n. 1, p. 233-255, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x>. Acesso em: 10 ago. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de vigilância em saúde: volume 2**. 6. ed. rev. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: "Guia de Vigilância em Saúde – Volume 2" (<https://reference-url-citation.invalid/1>). Acesso em: 10 ago. 2026.

COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. *E-book*. p.169. ISBN 978-85-277-2341-1. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2341-1/>. Acesso em: 07 jan. 2026.

CLAYTON, April M. Monoclonal Antibodies as Prophylactic and Therapeutic Agents Against Chikungunya Virus. *Journal of Infectious Diseases*, v. 214, suppl 5, p. S506—S509, 5 dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw324>. Acesso em: 12 ago. 2026.

CUNHA, Rivaldo V. da; TRINTA, Karen S. *Chikungunya virus: clinical aspects and treatment – a review*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 112, n. 8, p. 523-531, ago. 2017. DOI: 10.1590/0074-02760170044. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170044>. Acesso em: 02 de Março de 2026.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Chikungunya monthly overview*. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>. Acesso em: 09 de Abril de 2026.

FALEIRO, Lilian Resende; ARAUJO, Lucia Helena Resende; VARAVALLO, Maurilio Antonio. A terapia anti-TNF-a na artrite reumatóide. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 32, n. 1, p. 77-94, 30 jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5433/1679-0367.2011v32n1p77>. Acesso em: 25 maio 2026.

FARRUGIA, Mark; BARON, Byron. The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. **Journal of Clinical and Translational Research**, v. 2, n. 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.18053/jctres.02.201603.005>. Acesso em: 21 jul. 2026.

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**, v. 63, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163016>. Acesso em: 10 ago. 2026.

FILHO, Geraldo B. **Bogliolo - Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. pág.100. ISBN 9788527738378. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738378/>. Acesso em: 26 fev. 2026.

FREPPEL, Wesley; SILVA, Laurie A.; STAPLEFORD, Kenneth A.; HERRERO, Lara J. **Pathogenicity and virulence of chikungunya virus**. *Virulence*, v. 15, n. 1, art. 2396484, 2024. DOI: 10.1080/21505594.2024.2396484. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2396484>. Acesso em: 07 de Março de 2026.

GASQUE, Philippe *et al.* Chikungunya Virus Pathogenesis and Immunity. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 15, n. 4, p. 241-249, abr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1710>. Acesso em: 29 jul. 2026.

GHORBANINEZHAD, Farid; LEONE, Patrizia; ALEMOHAMMAD, Hajar; NAJAFZADEH, Basira; NOURBAKHSI, Niloufar Sadat; PRETE, Marcella; MALERBA, Eleonora; SAEEDI, Hossein; TABRIZI, Neda Jalili; RACANELLI, Vito; BARADARAN, Behzad. *Tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications*. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 49, n. 4, p. 43, 2022. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5098. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5098>.

HAN, Xiaonan *et al.* Neutralizing antibodies against Chikungunya virus and structural elucidation of their mechanism of action. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, 3 nov. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64687-2>. Acesso em: 12 ago. 2026.

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

The Journal of Immunology, v. 184, n. 10, p. 5914-5927, 19 abr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>. Acesso em: 31 jul. 2026.

HUCKE, Friederike I. L.; BUGERT, Joachim J. *Current and promising antivirals against Chikungunya virus*. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 8, p. 618624, 15 dez. 2020. DOI: 10.3389/fpubh.2020.618624. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.618624/full>. Acesso em: 04 de Março de 2026.

JIN, Jing; SIMMONS, Graham. *Antiviral functions of monoclonal antibodies against chikungunya virus*. **Viruses**, Basel, v. 11, n. 4, p. 305, 2019. DOI: 10.3390/v11040305. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v11040305>. Acesso em: 06 de Março de 2026.

LUO, Gui; ZHU, Jian. Etanercept in axial spondyloarthritis. **Chinese Medical Journal**, Publish Ahead of Print, 9 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001986>. Acesso em: 25 maio 2026.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 57, p. 438-451, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.06.004>. Acesso em: 29 jul. 2026.

MARTINS, Daniel Oliveira Silva; SANTOS, Igor de Andrade; OLIVEIRA, Débora Moraes de; GROSHE, Victória Riquena; JARDIM, Ana Carolina Gomes. *Antivirals against Chikungunya virus: is the solution in nature?* **Viruses**, v. 12, n. 3, p. 272, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12030272>. Acesso em: 02 de Março de 2026.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. *Regional de Saúde de Governador Valadares promove palestra sobre chikungunya para médicos do SUS da região leste*. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/noticias/regional-de-saude-governador-valadares-promove-palestra-sobre-chikungunya-para-medicos-do-sus-da-regiao-leste/>. Acesso em: 09 de Abril de 2026.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Chikungunya manejo clínico. Brasília-DF: MS/CGDI, 2024. 74 p. ISBN 978-65-5993-705-9. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico_2ed.pdf. Acesso em: 25 fev. 2026.

MITOMA, Hiroki et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. **Cytokine**, v. 101, p. 56-63, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>. Acesso em: 23 maio 2026.

MONACO, C. et al. Anti-TNF therapy: past, present and future. **International Immunology**, v. 27, n. 1, p. 55-62, 19 nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102>. Acesso em: 23 maio 2026.

NASCIMENTO, Karyna Santana do; MACHADO, Daniel Antônio de Alcantara; AMORIM, Tássia Moara. *Manifestações clínicas e crônicas da chikungunya: uma revisão de literatura sobre o impacto na qualidade de vida e funcionalidade.* **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 10, p. 1235–1243, out. 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n10p1235-1243. Acesso em: 02 de Março de 2026.

NORET, M. *et al.* Interleukin 6, RANKL, and Osteoprotegerin Expression by Chikungunya Virus-Infected Human Osteoblasts. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 3, p. 455-457, 25 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis368>. Acesso em: 10 ago. 2026.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Casos de chikungunya aumentam em países das Américas; OPAS recomenda preparação.* 11 fev. 2026. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/11-2-2026-casos-chikungunya-aumentam-em-paises-das-americas-opas-recomenda-preparacao>. Acesso em: 04 de Abril de 2026.

PAINEL de Monitoramento das Arboviroses (DEFESO). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 31 jul. 2026.

PAL, Pankaj; DOWD, Kimberly A.; BRIEN, James D.; EDELING, Melissa A.; GORLATOV, Sergey; JOHNSON, Syd; LEE, Iris; AKAHATA, Wataru; NABEL, Gary J.; RICHTER, Mareike K. S.; SMIT, Jolanda M.; FREMONT, Daved H.;

PIERSON, Theodore C.; HEISE, Mark T.; DIAMOND, Michael S. *Development of a highly protective combination monoclonal antibody therapy against Chikungunya virus.* **PLOS Pathogens**, San Francisco, v. 9, n. 4, e1003312, 2013. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003312. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003312>. Acesso em: 06 de Março de 2026.

PHUKLIA, Weerawat *et al.* Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: A possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. **Virus Research**, v. 177, n. 2, p. 179-188, nov. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.08.011>. Acesso em: 10 ago. 2026.

RAMA, Kris; DE ROO, Adrienne M.; LOUWSMA, Timon; HOFSTRA, Hinko S.; GURGEL DO AMARAL, Gabriel S.; VONDELING, Gerard T.; POSTMA, Maarten J.; FRERIKS, Roel D. *Clinical outcomes of chikungunya: a systematic literature review and meta-analysis.* **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 18, n. 6, p. e0012254, 7 jun. 2024. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012254. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0012254>. Acesso em: 03 de Março de 2026.

RASSI, Alan Ricardo *et al.* Estudo de toxicidade retiniana após injeções intravítreas seriadas de infliximabe em olhos de coelhos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 74, n. 5, p. 352-356, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492011000500009>. Acesso em: 25 maio 2026.

REISER, Christiane et al. Long-term follow-up of children with chronic non-bacterial osteomyelitis—assessment of disease activity, risk factors, and outcome. *Arthritis Research & Therapy*, v. 25, n. 1, 28 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03195-4>. Acesso em: 4 ago. 2026.

REVEILLE, John D. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clinical Rheumatology*, v. 34, n. 6, p. 1009-1018, 5 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2949-3>. Acesso em: 4 ago. 2026.

ROTHWELL, R. S.; DAVIS, P. Relationship between serum ferritin, anemia, and disease activity in acute and chronic rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, v. 1, n. 2, p. 65-67, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf00541155>. Acesso em: 23 jul. 2026.

SAMPAIO, Leidiana Sousa et al. A concentração de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide tratados com tocilizumabe: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 5, p. e10176, 11 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e10176.2022>. Acesso em: 24 maio 2026.

SETYAWATI, I.; SETIAWAN, A. G.; NEMCHINOVA, M. et al. **The potential inhibitory mechanism of EGCG against the Chikungunya virus targeting non-structural protein 2 through molecular dynamics simulation.** *Scientific Reports*, v. 14, p. 29797, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81287-0>

SEYHAN, Serkan et al. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **European Journal of Rheumatology**, v. 1, n. 3, p. 92-95, 9 set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2014.032>. Acesso em: 21 jul. 2026.

SILVA, Adriana Conceição Borges da; LIMA, André Miller Cortez; LEAL, Crislaine Seabra; COSTA, Iasmin Vasconcelos da; BENJAMIN, João Vitor dos Santos; CASTRO, Mateus Almeida; SILVA, Tâmia Rayara Carvalho Araújo da. *Epidemiologia da dengue, Zika e febre chikungunya na Região Norte do Brasil, no período de 2017 a 2024.* **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 16, e202501758, 2025. DOI: [10.5123/s2176-6223202501758](https://doi.org/10.5123/s2176-6223202501758). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223202501758>. Acesso em: 09 de Abril de 2026.

SINGH, S.; ANSHITA, D.; RAVICHANDIRAN, V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*, v. 101, p. 107598, 2021. DOI: [10.1016/j.intimp.2021.107598](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598)

SUN, Wuping; SHI, Shuqi; LIAO, Shengyun; ZHAI, Mingzhu. *Chikungunya fever: pathogenesis and mechanisms underlying pain symptoms.* **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 16, art. 1679385, 2025. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1679385](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1679385). Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1679385/full>. Acesso em: 04 de Março de 2026.

SCHILTE, Clémentine *et al.* Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 21 mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002137>. Acesso em: 10 ago. 2026.

WANG, Mengke; WANG, Lidong; LENG, Ping; GUO, Jinlin; ZHOU, Hao. *Drugs targeting structural and nonstructural proteins of the chikungunya virus: a review.* **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 262, p. 129949, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129949.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. A revisão integrativa: metodologia atualizada. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

WONG, Kai Zhi; CHU, Justin Jang Hann. *The interplay of viral and host factors in Chikungunya virus infection: targets for antiviral strategies.* **Viruses**, Basel, v. 10, n. 6, p. 294, 30 maio 2018. DOI: 10.3390/v10060294. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/6/294>. Acesso em: 04 de Março de 2026.

ZHAO, Chenxi; GE, Ziruo; ZHANG, Tingyu; JIANG, Zhouling; TIAN, Di; CHEN, Zhihai. *Chikungunya virus in 2025: epidemiology, immunopathogenesis, and vaccine development – a narrative review.* **Infection and Drug Resistance**, [S. l.], v. 19, p. 1–14, 13 jan. 2026. DOI: 10.2147/IDR.S567134. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S567134>. Acesso em: 04 de Março de 2026.

ZHENG, Zeyong; JI, Hua; SHAN, Zeping; XU, Jiangcheng; LI, Jiarui; ZHANG, Xueting; ZHENG, Jiajia; JIANG, Shibo; ZHANG, Naru. **Chikungunya in 2025: Comprehensive insights into virology, diagnostics, vaccines, and antiviral therapies viruses**, Basel, v. 18, n. 1, art. 100, 2026. DOI: 10.3390/v18010100. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v18010100>. Acesso em: 07 de Março de 2026.