

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**Letícia Rebello Machado**

**Biologia molecular, características clínicas e epidemiologia da infecção pelo  
vírus Chikungunya em uma coorte de pacientes brasileiros**

Juiz de Fora  
2025

**Leticia Rebello Machado**

**Biologia molecular, características clínicas e epidemiologia da infecção pelo  
vírus Chikungunya em uma coorte de pacientes brasileiros**

Trabalho apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da UFJF como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Vanessa Cordeiro Dias

Juiz de Fora  
2025

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

Machado, Letícia Rebello.

Biologia molecular, características clínicas e epidemiologia da  
infecção pelo vírus Chikungunya em uma coorte de pacientes  
brasileiros / Letícia Rebello Machado. -- 2025.

54 f. : il.

Orientadora: Vanessa Cordeiro Dias

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, 2025.

1. Vírus Chikungunya. 2. Arboviroses. 3. Infecção. 4.  
Co-deteção. 5. Epidemiologia. I. Dias , Vanessa Cordeiro , orient. II.  
Título.

**Autora: Letícia Rebello Machado**

**Título: Biologia molecular, características clínicas e epidemiologia da infecção pelo vírus Chikungunya em uma coorte de pacientes brasileiros**

Trabalho apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da UFJF como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

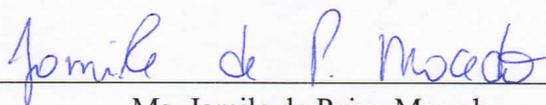
Aprovada em 19 de março de 2025

BANCA EXAMINADORA



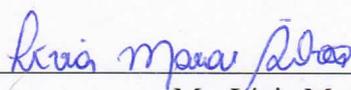
Dra. Vanessa Cordeiro Dias - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora



Ms. Jamile de Paiva Macedo

Universidade Federal de Juiz de Fora



Ms. Livia Mara Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho á minha família e meus amigos que me inspiraram e me auxiliaram durante o processo.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que foram fundamentais nesta jornada. Primeiramente, agradeço à minha mãe, Jerusa, por seu apoio incansável e por sempre acreditar no meu potencial na busca pelos meus sonhos. Ao meu pai, Paulo Alberto, sou grata por me proporcionar a oportunidade de estudar e alcançar meus objetivos e por todo seu apoio.

Também não poderia deixar de mencionar minhas irmãs, Marcelle e Paula, cuja cumplicidade e apoio foram essenciais ao longo dos anos. Meu companheiro, Vinicius, por sua presença constante em minha vida, sempre me incentivando e acreditando no meu potencial.

Um agradecimento especial à minha avó materna, Celeste, e à minha tia e madrinha, Sônia, que são verdadeiras inspirações de força e dedicação. Elas me motivaram a perseguir meus sonhos e a transformar vidas das pessoas através da bondade e da educação. Seus ensinamentos me acompanharão eternamente.

Agradeço também aos meus amigos e familiares que me encorajaram e apoiaram durante toda esta jornada, ajudando-me a superar os obstáculos e desafios.

Aos colegas de laboratório, sou grata pela oportunidade de aprender mais sobre ciência e pelos ensinamentos valiosos. À mestranda Yasmin, por permitir que eu acompanhasse seu trabalho e contribuísse com meus projetos científicos.

Por fim, expresso minha sincera gratidão à minha orientadora, Profa. Dra. Vanessa. Agradeço a oportunidade de trabalhar no laboratório de microbiologia, pelos preciosos conselhos acadêmicos, orientação durante a construção deste trabalho e por todos os ensinamentos e suporte oferecidos.

“Devemos acreditar que somos talentosos para algumas coisas, e que essa coisa, a qualquer custo, deve ser alcançada.” Marie Curie

## RESUMO

**Introdução:** O vírus Chikungunya (CHIKV) é transmitido principalmente por mosquitos *Aedes* spp. infectados. As manifestações clínicas incluem febre, mialgia, artrite e artrose. O aumento global de infecções arbovirais levou a 350.000 casos de Chikungunya, com Brasil, Paraguai, Argentina e Bolívia relatando os maiores números em 2024. **Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas e clínicas, determinar a carga viral em indivíduos com teste positivo para Chikungunya, em um serviço de diagnóstico laboratorial, em Juiz de Fora/Minas Gerais. **Material e métodos:** O RNA (ácido ribonucleico) viral foi extraído de amostras de soro usando o equipamento KingFisher (ThermoFisher Scientific/Suécia), e o teste RT-qPCR foi realizado para detectar Dengue, Zika e Chikungunya (ThermoFisher Scientific/Suécia). Os casos positivos para CHIK foram incluídos, e a carga viral foi quantificada por RT-qPCR. **Dados clínicos e epidemiológicos** foram coletados de prontuários médicos. **Resultados:** Das 2.807 amostras testadas, 49 foram positivas para CHIKV, com a maioria dos casos ocorrendo em mulheres (53,06%), com idade entre 60–70 anos (23,08%). Os sintomas mais comuns foram mialgia (81,63%) e febre (75,51%). Hipertensão foi a comorbidade mais comum (10,20%). Oito amostras também testaram positivo para o vírus da dengue. Cargas virais mais altas foram observadas em crianças/jovens adultos. **Conclusão:** Cargas virais mais altas foram observadas em crianças/jovens adultos, embora não tenham sido os mais afetados. A codetecção entre os vírus Chikungunya e Dengue justifica mais pesquisas e vigilância. Técnicas moleculares como RT-qPCR são cruciais para o diagnóstico preciso.

**Palavras-chave:** Vírus Chikungunya; Arbovirose; Infecção; Co-detecção; Carga Viral; Epidemiologia

## ABSTRACT

**Aim:** Chikungunya virus (CHIKV) is primarily transmitted by infected *Aedes* spp. mosquitoes. Clinical manifestations include fever, myalgia, arthritis, and arthrosis. The global increase in arboviral infections has led to 350,000 Chikungunya cases, with Brazil, Paraguay, Argentina, and Bolivia reporting the highest numbers in 2024. **Objective:** To evaluate the epidemiological and clinical characteristics, and to determine the viral load in individuals testing positive for Chikungunya, in a laboratory diagnostic service in Juiz de Fora/Minas Gerais. **Material and methods:** Viral RNA (ribonucleic acid) was extracted from serum samples using the KingFisher equipment (ThermoFisher Scientific/Sweden), and RT-qPCR testing was performed to detect Dengue, Zika, and Chikungunya (ThermoFisher Scientific/Sweden). CHIK-positive cases were included, and viral load was quantified by RT-qPCR. Clinical and epidemiological data were collected from medical records. **Results:** Of 2,807 samples tested, 49 were positive for CHIKV, with most cases occurring in women (53.06%), aged 60–70 years (23.08%). The most common symptoms were myalgia (81.63%) and fever (75.51%). Hypertension was the most common comorbidity (10.20%). Eight samples also tested positive for Dengue virus. Higher viral loads were observed in children/young adults. **Conclusion:** Higher viral loads were observed in children/young adults, although they were not the most affected. Co-detection between Chikungunya and Dengue viruses warrants further research and surveillance. Molecular techniques like RT-qPCR are crucial for accurate diagnosis.

**Keywords:** Chikungunya virus; dengue virus; infection; codetection; viral load; epidemiology; RT-qPCR; symptoms

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Ciclo viral de CHIKV.....  | 14 |
| Figura 2 - Distribuição do vírus CHIKV.....   | 18 |
| Figura 3 - Linha do tempo da infecção por Chikungunya.....  | 21 |
| Figura 4 - Distribuição de sexo e idade do surto de 2024.....   | 26 |
| Figura 5 - Distribuição de sintomas em casos positivos para CHIKV.....  | 27 |
| Figura 6 - Distribuição de comorbidades em casos positivos para CHIKV.....  | 28 |
| Figura 7 - Valores de CT (limiar do ciclo) das amostras positivas para CHIKV comparadas aos intervalos de dias do início dos sintomas e coleta de cada amostra..... | 30 |
| Figura 8 - Relação entre indivíduos hospitalizados e não hospitalizados devido a infecção por Chikungunya e carga viral.....  | 31 |
| Figura 9 - Relação entre idade e carga viral (CV) de indivíduos que testaram positivo para CHIKV.....   | 32 |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>              | <b>12</b> |
| <b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>   | <b>14</b> |
| 2.1 Chikungunya vírus.....             | 14        |
| 2.2 Epidemiologia.....                 | 18        |
| 2.3 Infecção por Chikungunya .....     | 21        |
| 2.4 Diagnóstico laboratorial.....      | 24        |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>     | <b>26</b> |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>              | <b>28</b> |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>               | <b>35</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>               | <b>42</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>43</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Chikungunya é uma doença causada pelo vírus da Chikungunya (CHIKV), um alfavírus que pertence à família *Togaviridae* (Suhriebier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P, 2012). Foi identificado pela primeira vez em 1952 em Makonde, localizada na região sul da Tanzânia, mas foi descrito apenas em 1955 por Robinson e Lumsden (Robinson MC, 1955).

O vírus é transmitido pela picada de artrópodes, especificamente mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente pela espécie *Aedes aegypti*, mas também pode ser transmitido pela espécie *Aedes albopictus*, além disso, outros gêneros já foram encontrados contaminados pelo vírus, porém não há confirmação de transmissão para humanos (Matusali G, *et al.* 2019).

Assim como ocorre com outros alfavírus, o CHIKV causa uma infecção caracterizada por uma febre aguda que progride para artralgia crônica, deixando os pacientes com uma dor severa no corpo, fazendo com que fiquem com as costas curvadas, essa característica foi o que originou o nome da doença, visto que Chikungunya deriva de uma palavra que significa “aquilo que se curva” em Swahili ou Makonde (Burt FJ, *et al.* 2017).

Até o momento são conhecidas três linhagens de CHIK: linhagem do oeste africano; linhagem ECSA (linhagem do leste, sul e centro da África); e linhagem asiática. A IOL (linhagem do oceano Índico) é uma sublinhagem que evoluiu da linhagem ECSA e, por isso, também é conhecida como linhagem IOL-ECSA (Weaver SC, Forrester NL, 2015). A primeira linhagem surgiu no continente africano e espalhou-se para a Ásia, originando a linhagem asiática. Por outro lado, a linhagem ECSA-IOL emergiu no Quênia em 2004 e distribuiu-se por diversas ilhas no oceano Índico e sudeste asiático (Tsetsarkin KA, *et al.* 2009; Volk SM, *et al.* 2010).

Nos últimos anos, foi observado um aumento significativo na ocorrência de surtos e epidemias de Chikungunya em várias regiões do mundo (Mogi M, *et al.* 2017). Os aspectos clínicos da doença são caracterizados por uma fase aguda, definida pelos sintomas de febre alta, artralgia severa, mialgia severa, exantema e dor de cabeça (Silva LA, Dermody TS, 2017).

O óbito é um desfecho raro associado à Chikungunya, ocorrendo em menos de 1 a cada 1000 indivíduos infectados, porém, a doença em sua forma mais grave pode levar ao desenvolvimento de manifestações neurológicas como encefalia e

encefalopatia, especialmente em indivíduos com mais de 65 anos, recém-nascidos e indivíduos imuno comprometidos (Cerny T, *et al.* 2017; Renault P, Josseran L, Pierre V, 2008).

Na infecção crônica pode ocorrer artralgia intensa crônica que afeta múltiplas articulações, especialmente as pequenas articulações das mãos, pés, punhos e tornozelos. Fatores de risco para desenvolvimento de artralgia de longo prazo são: idade acima de 35 anos e presença de artralgia nos primeiros 4 meses após o início dos sintomas (Dupuis-Maguiraga L, *et al.* 2012).

CHIKV apresenta uma ampla distribuição mundial, que está associada a mutações genéticas que permitiram uma melhor adaptação do vírus aos seus vetores, incluindo a infecção do mosquito *A. albopictus* (Hucke F, Bestehorn-Willmann M, Bugert J, 2021), um mosquito mais adaptado a viver em temperaturas frias, sendo encontrado em países com clima temperado (Grandadam M, *et al.* 2011). Como resultado, o vírus conseguiu estabelecer-se em locais do sul europeu e sul e leste dos Estados Unidos (Miner JJ, *et al.* 2015). O vírus surgiu nas Américas em 2013, causando surtos inicialmente nas ilhas do Caribe e, posteriormente, em países sul-americanos, incluindo o Brasil, em 2014 (Cauchemez S, *et al.* 2014).

No ano de 2024, houve um aumento significativo nos casos de arboviroses pelo mundo, com cerca de 350.000 casos de Chikungunya no mundo todo. Os países com mais casos foram o Brasil, seguido pelo Paraguai, Argentina e Bolívia (ECDC, 2024).

Considerando as mudanças geo-climáticas mundiais e o aumento significativo nos casos de arboviroses no Brasil e em outros países, principalmente com climas tropicais e subtropicais, estudos direcionados na compreensão da epidemiologia e aspectos clínicos dos indivíduos infectados com Chikungunya tornou-se uma necessidade urgente na saúde pública.

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo geral analisar características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos com teste positivo para CHIKV, no período de janeiro a junho de 2024, a partir de registros de um laboratório público localizado em Juiz de Fora, Minas Gerais. Avaliação de aspectos microbiológicos, incluindo a determinação da carga viral destes indivíduos, e a correlação dos achados, contituem objetivos específicos desta pesquisa.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Chikungunya vírus

O vírus da Chikungunya, CHIKV, é um alfavírus da família *Togaviridae*. Foi isolado pela primeira vez em 1952 na Tanzânia de um paciente febril (Ross RW, 1956). Acredita-se que sua evolução ocorreu ao longo de 300 a 500 anos na África (Volk SM, *et al.* 2010). A partir de análises genéticas o vírus foi dividido em três linhagens distintas, chamadas: linhagem do oeste da África, linhagem asiática e linhagem ECSA (Powers AM, *et al.* 2000). Diversas sublinhagens surgiram a partir de mutações genéticas, a sublinhagem IOL-ECSA, por exemplo, surgiu a partir da linhagem ECSA em ilhas do oceano Índico levando a novos focos epidêmicos (Weaver SC, Forrester NL, 2015).

CHIKV é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente pelo *Aedes aegypti*, mas, mutações que surgiram ao longo dos anos tem permitido a infecção de outros mosquitos, com destaque para o mosquito *Aedes albopictus*. A infecção de novos vetores leva a uma maior distribuição mundial do vírus, visto que os mosquitos apresentam diferentes hábitos e vivem em diferentes regiões (Laporta GZ, *et al.* 2023). Em 2004, a linhagem ECSA espalhou-se por ilhas do oceano Índico, causando surtos de grande magnitude, particularmente na ilha La Reunion (Gérardin P, *et al.* 2008; Kariuki NM, *et al.* 2008). A grande extensão desses surtos levou a emergência da sublinhagem IOL-ECSA, que posteriormente espalhou-se para a Ásia e Europa mediterrânea (Angelini P, *et al.* 2008; Delisle E, *et al.* 2015).

CHIKV apresenta como material genético RNA (ácido ribonucleico) de fita simples com sentido positivo. Seu genoma possui regiões não traduzidas (UTRs) 5' e 3', que flanqueiam dois quadros de leitura abertos (ORFs), que codificam proteínas não estruturais (nsP) e proteínas estruturais (sP) (Jose J, Snyder JE, Kuhn R, 2009). O vírus possui quatro proteínas não estruturais, chamadas: nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4, que são essenciais para síntese do genoma e funções replicativas. O ORF 3' é traduzido em um RNA subgenômico que codifica uma poliproteína composta pelas proteínas estruturais virais, que são as proteínas: C (capsídeo), E1, E2, E3, 6K e TF (Mounce BC, *et al.* 2017). Essas proteínas constituem a partícula viral real e são responsáveis pela montagem do vírion, brotamento e entrada do vírion nas células hospedeiras (Jones JE, *et al.* 2017).

O vírion CHIKV tem um diâmetro pequeno, com cerca de 70nm e é composto por uma camada de nucleocapsídeo icosaédrico que encapsula o RNA viral. Possui um envelope que cerca o vírion e é caracterizado por uma bicamada lipídica (Button JM, *et al.* 2020).

CHIKV possui um amplo tropismo, sendo capaz de infectar diversos tipos celulares dentro de diferentes espécies. Nos humanos podem infectar fibroblastos dérmicos, células dendríticas, macrófagos, células endoteliais, células epiteliais, queratinócitos e melanócitos (Freppel W, *et al.* 2024). As glicoproteínas virais E1 e E2 mediam a entrada do vírus na célula hospedeira, em que a proteína E2 facilita a fixação do vírus a célula e a proteína E1 faz fusão com a glicoproteína de classe II (Vaney MC, Rey FA, 2011). A entrada do CHIKV em células de mamíferos é dada pela interação com GAGs (glicosaminoglicanos de superfície celular), presente em abundância em diversas células (Silva LA, *et al.* 2014).

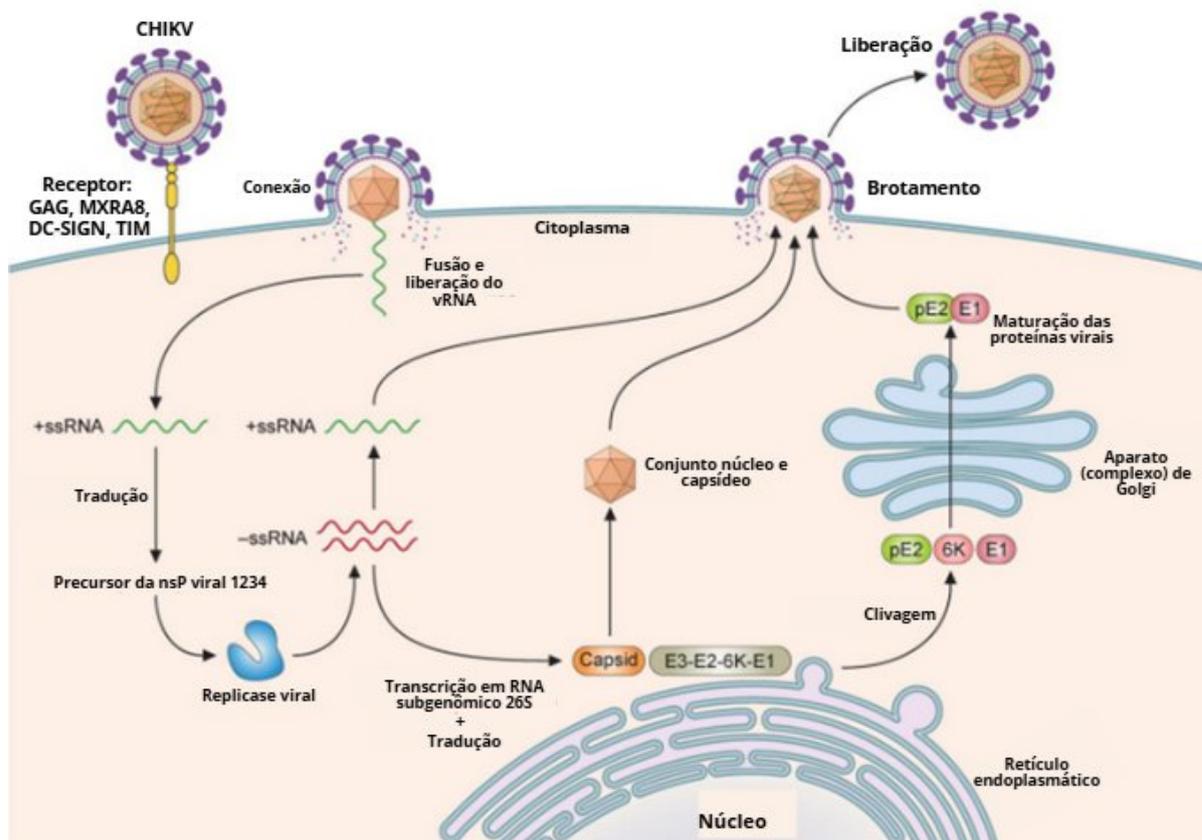
Até o momento, a molécula MXRA8 tem sido o principal receptor de entrada para o CHIKV (Zhang R, *et al.* 2018). O MXRA8 é uma molécula de adesão transmembrana com dois domínios semelhantes a IgG (imunoglobulina G) que exhibe homologia estrutural com outros receptores virais (Basore K, *et al.* 2019; Song H, *et al.* 2019). Essa molécula é expressa por diversos tipos celulares infectados pelo CHIKV, porém não é expresso em todos os tipos celulares. Além disso, camundongos MXRA8 KO (*knockout*) infectados por Chikungunya apresentam uma menor taxa de infecção, mas a infecção ainda ocorre, o que sugere a presença de outra porta de entrada para o vírus (Zhang R, *et al.* 2019).

Acredita-se que a endocitose do CHIKV mediada por receptor é facilitada, principalmente, pela clatrina (Bernard E, *et al.* 2016; Hoornweg TE, *et al.* 2016), embora outras vias de entrada, como a micropinocitose, já tenham sido observadas em alguns tipos celulares (Lee CHR, Mohames HK, Chu JH, 2019). A entrada por meio de micropinocitose pode ocorrer por meio da captação de corpos apoptóticos que abrigam partículas do vírus provenientes de células infectadas vizinhas (Krejbich-Trotot P, *et al.* 2011).

O ciclo de replicação do CHIKV em células de mamíferos ainda não foi completamente esclarecido. O vírus entra pela célula a partir da ligação da glicoproteína E2 a fatores da membrana do hospedeiro, como GAGs ou MXRA8 e entra por meio de uma via de endocitose mediada por clatrina. Após a fusão das membranas endossomal e viral, o nucleocapsídeo é liberado no citoplasma da célula,

expondo o RNA genômico viral a maquinaria de tradução do hospedeiro. A tradução da poliproteína P1234 não estrutural ocorre, e a clivagem da poliproteína nsP2 leva a uma replicase viral ativa, que é responsável pela síntese do genoma -ssRNA, antígeno -ssRNA e ssRNA subgenômico 26S. O ssRNA subgenômico 26S é traduzido em uma poliproteína CpE2-6K-E1 na membrana do retículo endoplasmático rugoso. A proteína estrutural C é clivada da poliproteína e se reúne ao +ssRNA recém sintetizado para formar o nucleocapsídeo. A poliproteína pE2-6K-E1 é clivada nas proteínas E2, 6K e E1, que passam por maturação através do aparelho de Golgi. Os heterodímeros E1 e E2 amadurecidos formam microdomínios de brotamento de vírus na membrana plasmática, permitindo o brotamento de vírions contendo o nucleocapsídeo. Os vírions recém-montados são liberados para o ambiente extracelular (Figura 1) (Ahola T, Merits A, 2016; Bakhache W, *et al.* 2020; Jones R, *et al.* 2023; Saisawang C, *et al.* 2015).

Figura 1 - Ciclo viral do CHIKV.



Legenda: Esquema representativo do ciclo de replicação viral do vírus Chikungunya dentro da célula do hospedeiro. Fonte: Freppel W., *et al.* 2024. Traduzido pela autora (2025).

A sublinhagem IOL-ECSA é caracterizada principalmente por uma mutação na glicoproteína E1, que foi reportada primeiramente na linhagem ECSA em 2005 e é ausente em outras linhagens. Essa mutação é conhecida como E1-A226V e foi responsável por um aumento de 40 vezes na transmissão pelo mosquito *A. albopictus* sem afetar a eficiência da replicação viral no seu principal vetor, o *A. aegypt* (Tsetsarkin KA, *et al.* 2007). Outras mutações adaptativas que facilitam a transmissão por *A. albopictus* foram encontradas na proteína estrutural E1 e E2 na sublinhagem IOL-ECSA (Tsetsarkin KA, *et al.* 2011).

O surgimento de novas mutações está levando a melhor adaptação do vírus a novos vetores, que conseguem levar a doença a novos países com diferentes aspectos geográficos e climáticos, o que aumenta a dispersão de vírus pelo mundo. Além disso, as mutações aumentam o nível de contaminação e evasão do vírus aos tratamentos e respostas imunológicas, aumentando o número de surtos e seus níveis de gravidade (Laporta GZ, *et al.* 2023).

## 2.2 Epidemiologia

O vírus da Chikungunya foi descrito detalhadamente em 1952, durante um surto que ocorreu na Tanzânia (Ross RW, 1956). Desde 1954, o vírus se disseminou de seu país de origem para diversas partes do mundo, indo primeiramente para países asiáticos, como a Tailândia (1958), Cambodia (1961), Vietnam (1967), Mianmar (1975), Sri Lanka (1969) e Índia (1963) (Khongwichit S, *et al.* 2021).

Acredita-se que o CHIKV possui ciclos selvagens na África e Asia, envolvendo primatas não humanos e mosquitos endêmicos das florestas, que permitem sua manutenção natural. O vírus penetra regiões urbanas e é transmitido para humanos pela ação de mosquitos antropofílicos *Aedes* spp. (Azar SR, *et al.* 2020). Com a crescente distribuição global dos mosquitos *Aedes* e sua capacidade de adaptação a ambientes urbanos, o ciclo de transmissão urbana é cada vez mais importante (de Lima Cavalcanti TYV, *et al.* 2022).

Em 1973 ocorreu um segundo surto na Índia, em que a taxa de mortalidade era de 37,5% em Barsi, sendo causado pelo vírus da linhagem asiática, assim como ocorreu no primeiro surto em 1963. Já nos anos de 2005, 2006 e 2007, houve outros surtos na Índia, porém o vírus causador era proveniente da linhagem ECSA (Figura 2) (de Lamballerie X, *et al.* 2008; Sarkar JK, *et al.* 1964).

Historicamente o vírus era endêmico de regiões tropicais e subtropicais da África Subsaariana e Sudeste Asiático. Entretanto, em 2004 ocorreu uma epidemia no Quênia, onde surgiu a linhagem ECSA-IOL, uma sublinhagem que evoluiu da ECSA que foi disseminada para diversas ilhas do oceano Índico, para o subcontinente indiano e sudeste asiático, dessa forma iniciou-se a distribuição do vírus para com clima mais ameno (Figura 2) (Pialoux G, *et al.* 2007). A linhagem ECSA-IOL parece ter surgido devido uma mutação na proteína do envelope viral, facilitando a transmissão pelo vetor *A. albopictus*, levando a distribuição em diferentes regiões do globo (Tsetsarkin KA, *et al.* 2007; Vazeille M, *et al.* 2007).

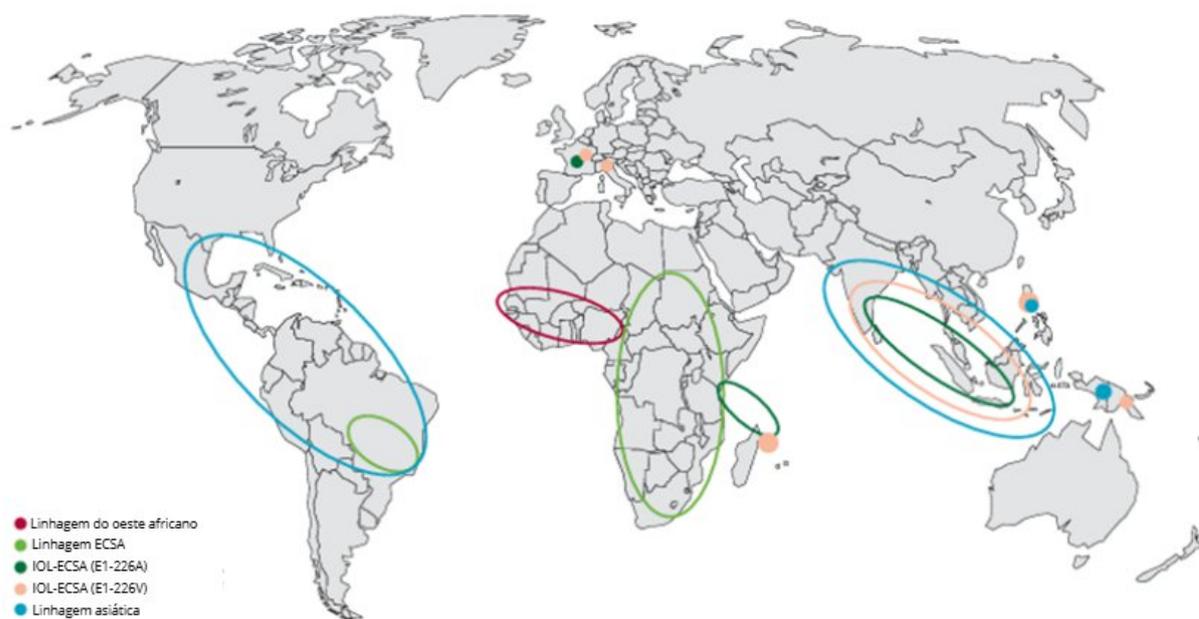
Com o surgimento e disseminação da linhagem ECSA-IOL novos surtos ocorreram, com dimensões não vistas anteriormente. Em 2005-2006, por exemplo, houve uma gigante epidemia em La Reunion, em que foram estimados 244.000 infectados pela Chikungunya, cerca de 35% da população. Diversos estudos indicam apontam que o principal vetor dessa epidemia foi o mosquito *A. albopictus* (Renault P, *et al.* 2007; Staples JE, Breiman RF, Powers AM, 2009).

Em 2013 o CHIKV surge nas Américas, primeiramente nas ilhas do Caribe, onde foram detectados 2 casos autóctones da linhagem asiática, cerca de 1.6 milhão de casos foram reportados na região. Em 2014 o vírus é registrado em países sul-americanos (Leparc-Goffart I, *et al.* 2014).

Em 2016, diversos casos autóctones foram confirmados em 18 países e territórios do continente americano, com mais de 1 milhão de casos suspeitos (Petersen LR, Powers AM, 2016). Análises de aspectos genéticos demonstraram que a circulação do vírus na América é decorrente da linhagem asiática. Contudo, em 2014 foi confirmada a circulação da linhagem ECSA no Brasil, indicando a cocirculação das duas linhagens na América (Figura 2) (Leparc-Goffart I, *et al.* 2014; Lanciotti RS, Valadere AM, 2014; Nunes MRT, *et al.* 2015).

Nos anos de 2014 a 2016, após os primeiros casos do CHIKV no Brasil, a circulação do vírus com ambos genótipo da linhagem ECSA e asiática aumentou e foi distribuída para diferentes estados do país, estando presente em suas cinco regiões (nordeste, norte, sudeste, centro oeste e sul) (Goes de Jesus J, *et al.* 2020; Gregianini TS, *et al.* 2017; Naveca FG, *et al.* 2019; de Souza Costa MC, *et al.* 2019; Souza TM, *et al.* 2017). Com isso, desde 2016 o Brasil tem sido um epicentro de epidemias de Chikungunya nas Américas, com surtos anuais (de Souza WM, *et al.* 2024). Em 2023, o Brasil registrou 158.060 casos confirmados de Chikungunya, resultando em 122 óbitos, conforme dados do Ministério da Saúde. A região Sudeste apresentou o maior coeficiente de incidência, com 109,1 casos por 100 mil habitantes. Entre as Unidades da Federação, Minas Gerais destacou-se com um coeficiente de 404,8 casos por 100 mil habitantes (Ministério da Saúde: Boletim Epidemiológico, 2023). No ano de 2024, até a 26ª semana epidemiológica, foram notificados 233.225 casos prováveis de Chikungunya, representando um aumento de 78,8% em comparação ao mesmo período de 2023, com 134 óbitos registrados. A região Sudeste manteve-se com o maior coeficiente de incidência, agora com 200,2 casos por 100 mil habitantes. Minas Gerais novamente apresentou os maiores índices, com 702,9 casos por 100 mil habitantes (Ministério da Saúde: Boletim Epidemiológico, 2024).

Figura 2 - Distribuição do vírus CHIKV.



Legenda: Distribuição do vírus CHIKV e suas diferentes linhagens e sublinhagens pelo mundo. Fonte: Burt F.J., *et al.* 2017. Traduzido pela autora (2025).

### 2.3 Infecção por Chikungunya

CHIKV é inoculado na pele no momento em que uma fêmea de um mosquito infectado está alimentando-se de sangue, a medida que a saliva contendo o vírus é depositado na derme ou até mesmo diretamente na corrente sanguínea. A replicação inicial ocorre em fibroblastos dérmicos, que leva a produção de novos vírus que migram para a corrente sanguínea ou espalham-se para gânglios linfáticos drenantes através de células migratórias infectadas, como macrófagos ou células dendríticas, ou possivelmente como vírus livre através dos fluidos linfáticos (MacDonald GH, Johnston RE, 2014).

Quando chega a corrente sanguínea, o CHIKV dissemina-se sistematicamente, afetando locais secundários de replicação, incluindo tecidos onde os sintomas da doença são proeminentes, como tecido conjuntivo, músculos, articulações periféricas e tendões (Labadie K, *et al.* 2010; Ozden S, *et al.* 2007; Young AR, *et al.* 2019). Como os humanos são hospedeiros amplificadores do CHIKV, a infecção leva a uma elevada viremia, que é necessária para a infecção subsequente e transmissão por um mosquito (Das T, *et al.* 2010).

A infecção pelo CHIKV apresenta um período de incubação de aproximadamente 1 a 12 dias (Burt FJ, *et al.* 2012). Geralmente, os sintomas relatados pelos pacientes são: febre alta (podendo exceder 39°C), artralgia, dor de cabeça, fadiga e mialgia (Mourad O, Makahani L, Chen LH, 2022). A dor articular (artralgia) é muito característica da infecção por CHIKV, sendo frequentemente bilateral e simétrica, afetando as articulações correspondentes em ambos os lados do corpo, incluindo mãos, pés, joelhos e pulsos (Figura 3) (Goupil BA, Mores CN, 2016).

Durante a fase aguda da doença, o CHIKV infecta macrófagos e fibroblastos presentes em articulações sinoviais, causando destruição tecidual, o que leva a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimula o influxo de células imunológicas, incluindo macrófagos, linfócitos T, linfócitos C e células NK. Dessa forma, cria-se um ambiente altamente inflamado, levando a dores articulares artríticas intensas e características (Figura 3) (Hoarau JJ, *et al.* 2010).

Apesar de a taxa de mortalidade ser considerada baixa na Chikungunya, as mortes ocorrem frequentemente em casos com comorbidades ou com sintomas mais raros, porém que apresentam maior gravidade (Labeaud AD, Bashir F, King CH, 2011). As doenças neurológicas relacionadas a Chikungunya começam entre 1 a 3 semanas após a infecção e são a principal causa de morte na doença (Cerny T, *et al.*

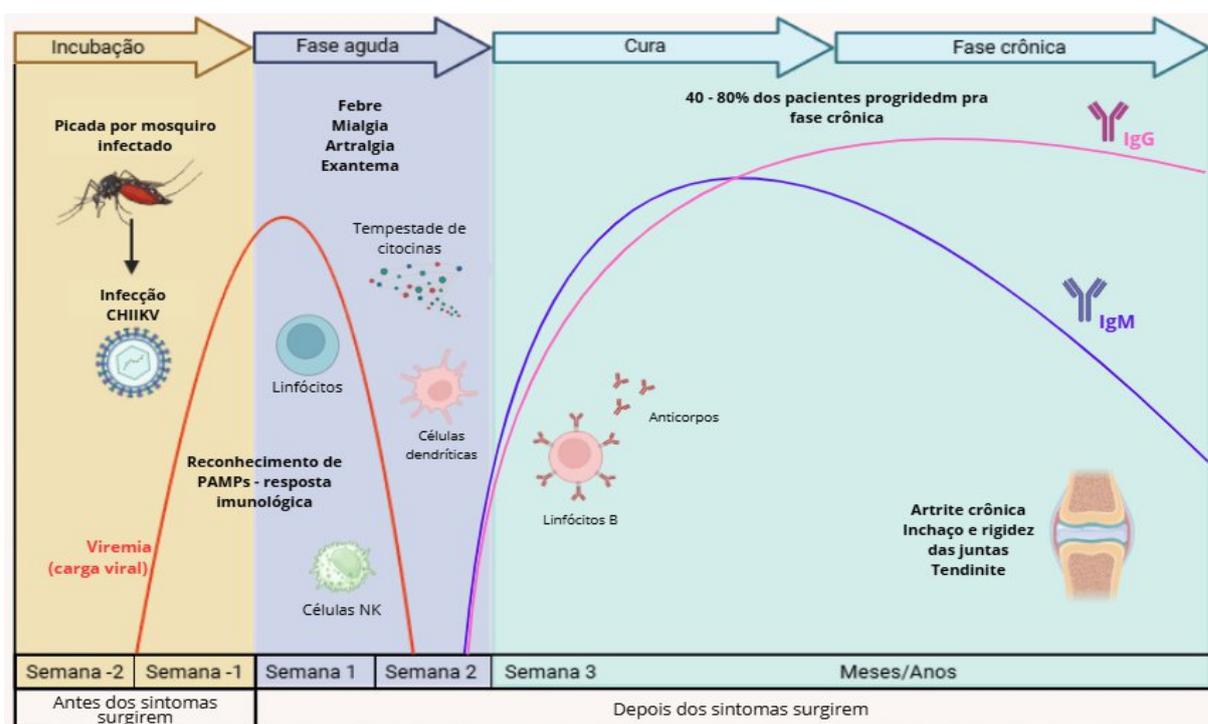
2017; Economopoulou A, *et al.* 2009). O CHIKV é considerado um vírus neuro invasivo, o que já foi confirmado pela detecção de RNA viral ou IgM anti CHIKV no líquido cefalorraquidiano de pacientes com suspeita de envolvimento neurológico na doença de Chikungunya (Gérardin P, *et al.* 2016; Tandale BV, *et al.* 2006). Além disso, há produção de mediadores inflamatórios por astrócitos (Inglis FM, *et al.* 2016) e presença de citocinas inflamatórias isoladas do líquido cefalorraquidiano de pessoas afetadas (Kashyap RS, *et al.* 2014).

Na maioria dos casos o vírus é eliminado sistematicamente em poucos dias, alcançando níveis indetectáveis no sangue periférico por conta de potentes respostas imunes humorais, mediadas por interferon. Entretanto, há casos de infecção de longo prazo em macrófagos sinoviais, na qual a presença sustentada de RNA e proteínas derivadas do vírus foram detectadas (Hoarau JJ, *et al.* 2010). Também já foram observadas a presença de RNA viral residual e antígenos em macrófagos, fibroblastos e mioblastos em diversos modelos de camundongos e em um modelo de primata não humano infectados com CHIKV (Haese NN, *et al.* 2016; Young AR, *et al.* 2019). A persistência viral tem sido proposta como um contribuinte para as dores articulares artríticas crônicas que muitos pacientes apresentam (Suhriebier, 2019). Além disso, a infecção de osteoblastos e condrócitos explica o dano ao tecido conjuntivo e a perda óssea observada nos pacientes mais afetados pela infecção pelo CHIKV (Chen W, *et al.* 2014; Roy E, *et al.* 2020).

Nos casos em que a doença avança para a forma crônica, os pacientes podem sofrer dores articulares prolongadas e outros sintomas, o que leva ao desconforto crônico e funcionalidade reduzida. Em geral, pessoas com condições de saúde subjacentes estão mais suscetíveis a desenvolver a forma crônica (Tritsch SR, *et al.* 2020), sendo que cerca de 40 a 80% dos pacientes progridem para uma fase crônica da Chikungunya, com sintomas que duram mais de três meses. Os sintomas que envolvem dor e inflamação nas articulações são muito semelhantes a artrite reumatoide, tanto em aspecto clínico quanto molecular, o que pode levar a um diagnóstico errôneo e desafios na distinção entre essas duas condições (Chang AY, *et al.* 2018). Além disso, doenças crônicas impactam de forma profunda e duradoura os indivíduos afetados e as comunidades em que moram, visto que resultam em dor e incapacidade prolongada, levando a redução de produtividade e da força de trabalho, além do aumento de despesas relacionadas a saúde pública (Kawai K, *et al.* 2017).

A transmissão do CHIKV de mãe para filho ocorre. O risco maior ocorre durante o período de intraparto, ou seja, quando há viremia no momento do parto (Contopoulos-Ioannidis D, *et al.* 2018; Foeller ME, *et al.* 2021), o que acredita-se ser resultado de aberturas placentárias decorrentes de contrações durante o trabalho de parto (Gérardin P, *et al.* 2008). A taxa de doença sintomática entre neonatos com Chikungunya foi estimada em cerca de 50%, apresentando sintomas como febre, irritabilidade, hiperalgesia, edema e erupção cutânea na primeira semana de vida. Em casos graves, os neonatos podem apresentar sepse e meningoencefalite. A morte fetal pré-parto confirmada por infecção de CHIKV foi relatada em uma taxa de 0,3% (Contopoulos-Ioannidis D, *et al.* 2018), com detecção viral presente no líquido amniótico, placenta e tecidos cerebrais do feto (Touret Y, *et al.* 2006).

Figura 3 - Linha do tempo da infecção por Chikungunya.



Legenda: Linha do tempo da infecção por Chikungunya, mostrando o desenvolvimento da doença desde o momento de infecção, passando pela incubação, fase aguda e, por fim, a cura ou progressão para fase crônica. Fonte: Imagem desenvolvida pela autora (2025) com base na figura de Freppel W., *et al.* 2024.

## 2.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico clínico diferencial muitas vezes apresenta limitações na identificação de infecções, uma vez que diversos vírus podem gerar sintomas semelhantes. Assim, o diagnóstico laboratorial torna-se fundamental para uma abordagem clínica mais precisa, permitindo a identificação eficaz do microrganismo responsável pela doença (Gyri C, *et al.* 2017). Isso é especialmente relevante no caso da Chikungunya, cujos sintomas frequentemente se sobrepõem aos de outras infecções virais, como dengue, zika e mayaro, tornando a avaliação clínica isolada insuficiente (Mohan A, *et al.* 2010; Toivanen A. 2012).

Além disso, as arboviroses podem evoluir para desfechos distintos, como a febre hemorrágica na dengue e artrite crônica na Chikungunya. Portanto, um diagnóstico preciso é essencial para guiar as abordagens terapêuticas adequadas para cada infecção, evitando a progressão da doença para casos graves ou para uma infecção crônica (Romeiro MF, *et al.* 2016).

Os testes sorológicos são capazes de detectar a infecção pelo CHIKV por meio da identificação de anticorpos específicos contra antígenos do vírus. A técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) possibilita a detecção dos anticorpos do tipo IgG (Imunoglobulina G) e IgM (Imunoglobulina M) anti-CHIKV (Andrew A, *et al.* 2022). Essa abordagem permite determinar se a doença está na fase aguda (IgM) ou crônica (IgG), sendo altamente recomendada em regiões endêmicas, contribuindo para o manejo adequado do paciente (Nunes MR, *et al.* 2015). Os anticorpos IgM apresentam uma taxa de positividade de 80% após sete dias do início dos sintomas, indicando, normalmente, uma infecção aguda (Rianthavorn P, *et al.* 2010). Por outro lado, os anticorpos IgG podem ser detectados a partir de dois dias após a presença do IgM e podem persistir por anos, indicando uma infecção crônica, dependendo de seus níveis (Blacksell SD, *et al.* 2011; Prince HE, *et al.* 2015).

Os testes moleculares, por sua vez, consistem na detecção do material genético do vírus. RT-PCR (reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa) é uma técnica que permite identificar o RNA viral em amostras biológicas. Esse método apresenta diversas vantagens, como rapidez, mensuração quantitativa, baixo risco de contaminação, além de alta sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, RT-PCR detecta o RNA viral durante o período inicial de viremia e permite identificar infecções simultâneas, bem como a linhagem do vírus (Pabbaraju K, *et al.* 2016; Simmons M, *et al.* 2016). Entretanto, essa técnica precisa de profissionais qualificados

e equipamentos específicos, elevando o custo da realização desse teste, com isso, nem sempre é possível realizá-lo (Wang SM, *et al.* 2016).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho consiste em um estudo descritivo, observacional e transversal que envolve uma análise retrospectiva de registros médicos de pacientes comunitários e hospitalizados de todos os sexos e idades, atendidos em serviços de saúde pública, diagnosticados com infecção por CHIKV, através de técnica de RT-qPCR. Foram excluídos deste estudo indivíduos atendidos em serviços públicos de saúde, mas com resultado negativo para CHIKV.

A pesquisa foi conduzida mediante consulta e consentimento dos participantes, obedecendo ao protocolado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF (nº do parecer 7.157.592 / CAAE 82.186.324.00000.5147).

O estudo foi conduzido em um laboratório público de diagnóstico molecular de doenças infecciosas, localizado em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, no período de janeiro a junho de 2024. Esse laboratório encontra-se localizado na Universidade Federal de Juiz de Fora e recebe amostras biológicas de pacientes hospitalizados e não hospitalizados de aproximadamente 30 cidades do estado de Minas Gerais

O diagnóstico laboratorial foi performedo a partir de amostras de soro de indivíduos com suspeita clínica de infecção por arbovirose. O RNA (ácido ribonucleíco - material genético dos arbovírus) foi extraído utilizando o equipamento KingFisher (ThermoFisher Scientific/Suíça), seguindo as instruções do fabricante.

O teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-qPCR) foi realizado para detectar Dengue, Zika e Chikungunya (ThermoFisher Scientific/Sweden) usando o Quantstudio 5 (ThermoFisher Scientific/Sweden).

Casos positivos para CHIKV foram incluídos nesse estudo. A carga viral deste vírus foi determinada a partir dos valores de Ct provenientes das reações de RT-qPCR, em associação com as informações dos valores de Ct do controle positivo, de acordo com o fabricante. Assim, segundo informações da ThermoFisher Scientific/Suíça, o controle positivo para a reação possui 15.000 cópias para atingir o limiar controle, dessa forma, foi realizado um cálculo proporcional a partir do Ct de cada amostra, sendo possível estimar quantas cópias virais estavam presentes em cada amostra avaliada.

Características clínicas e epidemiológicas como sexo, idade, sintomas e presença de comorbidades foram analisadas a partir de registros médicos. Os registros médicos foram preenchidos por profissionais da saúde a partir da auto

declaração dos pacientes, dessa forma, nem todas as fichas estavam corretamente preenchidas e continham apenas informações pré determinadas, como sintomas (febre, dor de cabeça, vômito, dor nas costas, artrite, petéquias, mialgia, exantema, náuseas, conjuntivite, artralgia intensa, leucopenia e dor retro orbital) e comorbidades (diabetes, hepatopatias, hipertensão arterial, doenças autoimunes, doenças hematológicas, doença renal crônica e doença ácido-péptica) específicas.

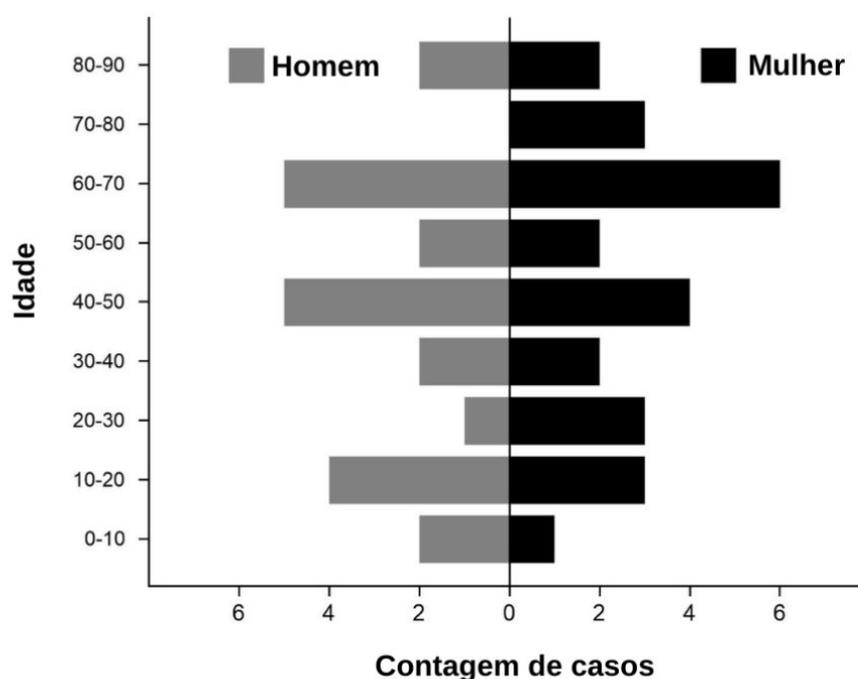
Os dados foram avaliados descritivamente e expressos em valores absolutos, média, mínimo/máximo ou porcentagens, utilizando o software Excel.

#### 4. RESULTADOS

No período de janeiro a junho de 2024, 2807 amostras de pacientes com suspeita de infecção por arboviroses (Dengue, Zika e Chikungunya) foram testadas. Dessas, 1444 (51,52%) foram positivas para RNA viral a partir do teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-qPCR). Entre os casos positivos, 49 amostras (3,39%) foram positivas para RNA do vírus CHIKV.

Registros médicos de pacientes foram analisados para caracterizar fatores epidemiológicos como idade, sexo, sintomas e comorbidades. Nossos achados mostraram que a maioria dos casos ocorreram em mulheres, com 26 casos (53,06%) com idades entre 60 a 70 anos (6 casos, 23,08%). Houve 23 casos confirmados em homens (46,94%), principalmente nas faixas etárias de 40 a 50 anos e 60 a 70 anos (5 casos, 21,74% cada) (Figura 4).

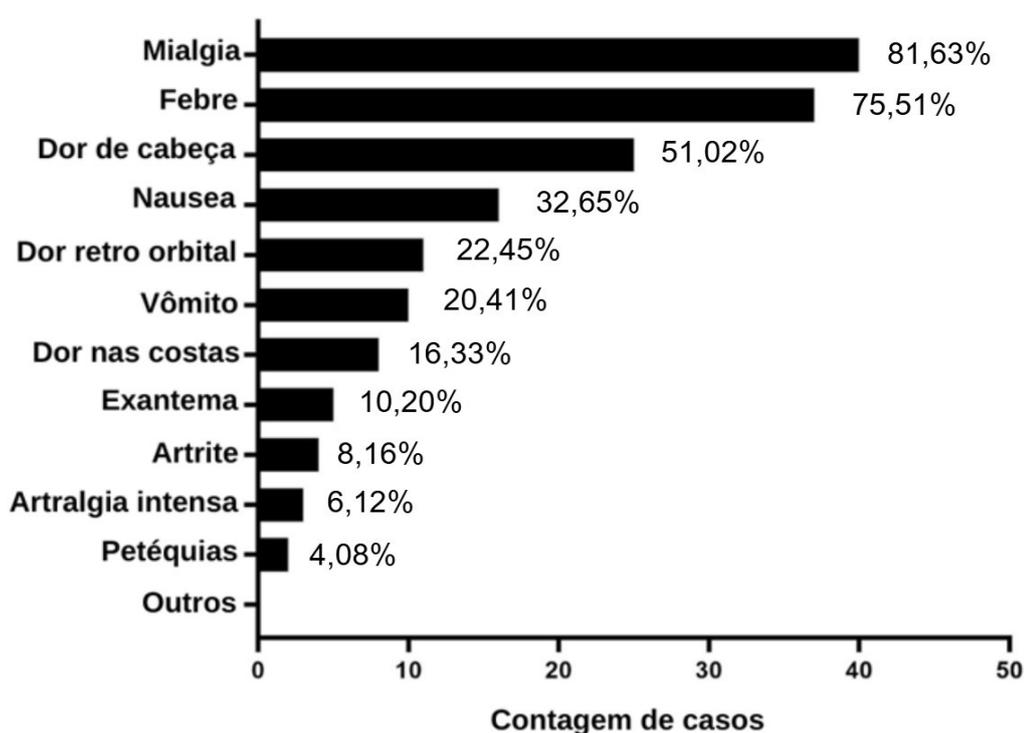
Figura 4 - Distribuição de sexo e idade do surto de 2024.



Legenda: Gráfico com a correlação entre a idade (de 10 em 10 anos) e sexo dos indivíduos que obtiveram positivo no teste para CHIKV no período de janeiro a junho de 2024. Fonte: elaborado pela autora (2024).

Mialgia (81,63%) e febre (75,51%) foram os sintomas clínicos mais comuns, seguido por dor de cabeça (51,02%), náusea (32,65%), dor retro orbital (22,45%), vômito (20,41%) e dor nas costas (16,33%). Outros sintomas também foram reportados, incluindo exantema (10,20%), artrite (8,16%), artralgia intensa (6,12%) e petéquias (4,08%). Nenhum paciente apresentou conjuntivite ou leucopenia (Figura 5).

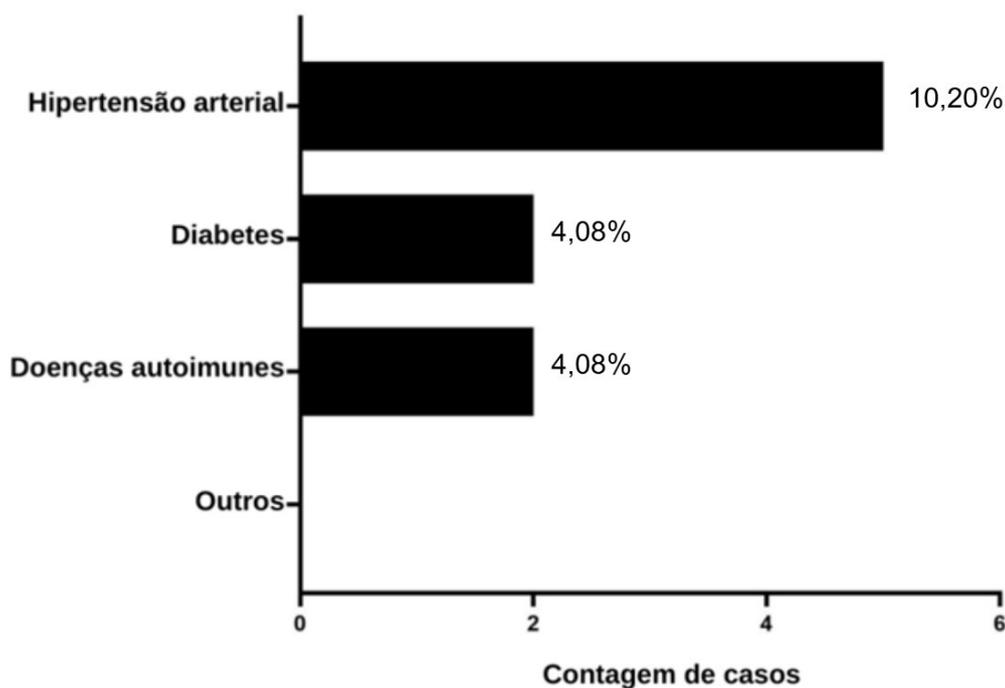
Figura 5 - Distribuição de sintomas em casos positivos para CHIKV.



Legenda: Gráfico da distribuição de sintomas em casos positivos para CHIKV no período de janeiro a junho de 2024. Fonte: elaborado pela autora (2024).

As comorbidades associadas a pacientes com Chikungunya demonstraram importância clínica, influenciando a severidade e desfecho da doença. Nesse estudo, diabetes, hepatopatias, hipertensão arterial, doenças autoimunes, doenças hematológicas, doença crônica renal e doença ácido-péptica foram analisadas. 9 pacientes (18,37%) reportaram terem comorbidades, sendo hipertensão a mais comum, afetando 10,20% dos pacientes (5 pacientes), seguido de diabetes e doenças autoimunes, cada uma afetando 4,08% dos pacientes (2 pacientes cada). Nenhum paciente reportou apresentar outras condições (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição de comorbidades em casos positivos para CHIKV.



Legenda: Gráfico com a distribuição de comorbidades em casos positivos para CHIKV no período de janeiro a junho de 2024. Fonte: elaborado pela autora (2024).

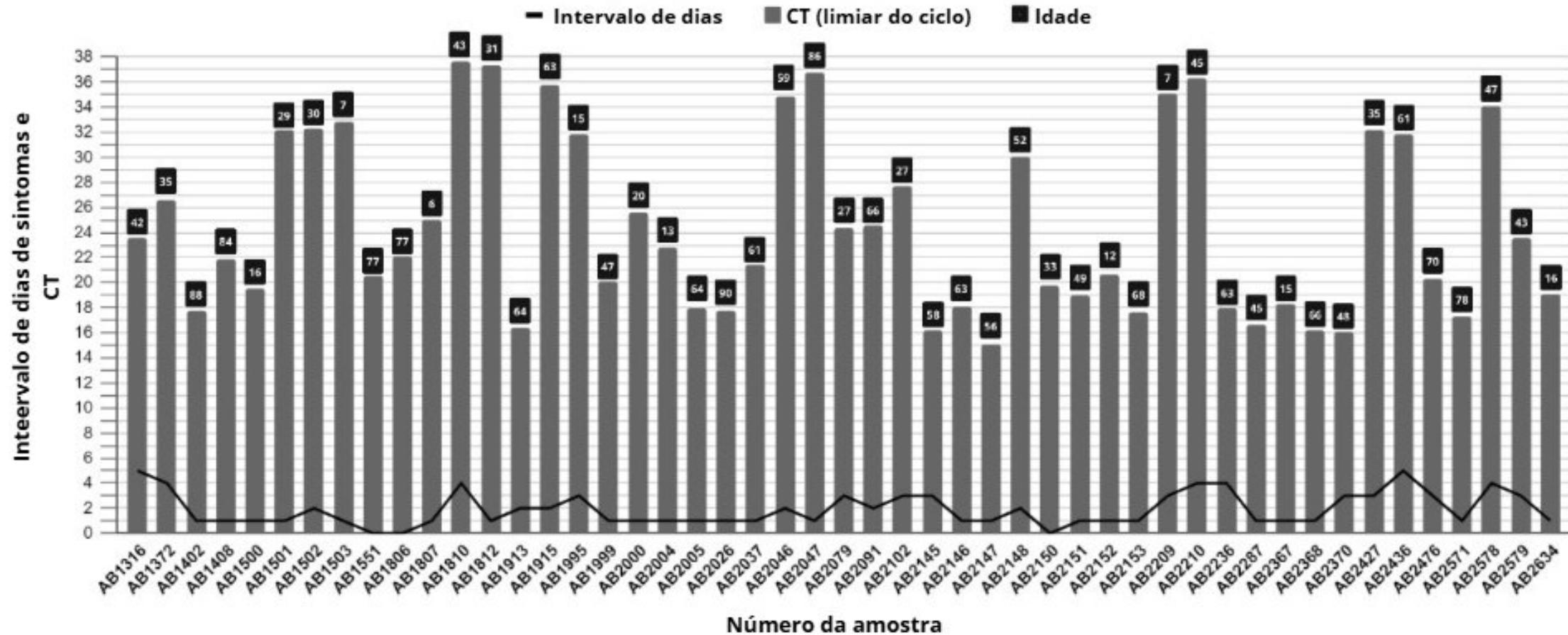
Dentre os 49 participantes considerados no estudo, 8 foram hospitalizados (16,3%), com a maioria apresentando febre (88%). Nenhum óbito foi notificado nos registros. Aproximadamente, 24 indivíduos (49%) procuraram ajuda médica no primeiro dia de sintoma, a maioria apresentando mialgia (75%) e febre (66,7%). Além disso, 3 amostras (6,12%) não apresentaram intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a coleta do material para o teste, ou seja, ao primeiro sinal de infecção os indivíduos foram a uma unidade de saúde e no mesmo dia realizaram a coleta de sangue para o teste de diagnóstico, sendo que dentre esses casos um paciente estava hospitalizado. O intervalo máximo entre o início dos sintomas e a coleta de sangue para realizar o teste foi de 5 dias. Além disso, 9 amostras (18,37%) foram coletadas com um intervalo de 3 dias e apenas 2 amostras (4,08%) foram coletadas no 5º dia (Figura 7).

Teste laboratorial performed por RT-qPCR obteve o valor de CT (limiar do ciclo) entre 15 e 38 ciclos para detectar a presença do patógeno em cada amostra. A maioria das amostras precisou de menos de 30 ciclos de verificação (34 amostras, 69,3%), com um predomínio de 15 a 18,5 ciclos (14 amostras, 28,57%) e entre 19 a

22 ciclos (10 amostras 20,4%). Apenas 4 amostras exibiram mais de 36 ciclos (8,16%) (Figura 7).

A carga viral (CV), mensurada em LOG/25  $\mu$ L, foi determinada dentro do intervalo de 3,90 a 4,34, calculado a partir dos valores de CT (Figura 7). Cerca de 19 amostras (38,8%) mostraram CV menor que 3,99 LOG/25  $\mu$ L, com o intervalo de 3 dias entre o aparecimento dos sintomas e coleta do sangue e não apresentaram valores de CT maior que 21 ciclos. Além disso, 59% das amostras (29 amostras) apresentaram CV igual ou maior que 4 LOG/25  $\mu$ L. O maior valor de carga viral foi relatado por um paciente de 15 anos de idade, com valor de 4,34 LOG/25  $\mu$ L, enquanto o menor valor relatado por pacientes de 56 e 64 anos foi de 3,90 LOG/25  $\mu$ L. O maior valor de CV relatado correspondia a uma amostra que também foi positiva para o vírus da Dengue (DENV).

Figura 7 - Valores de CT (limiar do ciclo) das amostras positivas para CHIKV comparadas aos intervalos de dias do início dos sintomas e coleta de cada amostra.



Legenda: Valores de CT (limiar do ciclo) das amostras positivas para CHIKV comparadas aos intervalos de dias do início dos sintomas e coleta de cada uma das amostras e idade dos participantes. As amostras correspondem ao período de janeiro a junho de 2024. Fonte: elaborado pela autora (2024).

A maioria dos participantes tinham idades nas faixas de 41 a 50 anos e 61 a 70 anos. Isso permitiu a determinação das cargas virais mínima, média e máxima por intervalos de idade. Aqueles entre 41 e 50 anos tiveram uma carga viral média (CV) de 4,07 LOG/25  $\mu$ L, e aqueles entre 61 e 70 anos tiveram uma CV de 4,02 LOG/25  $\mu$ L. Além disso, indivíduos com idade entre 21 e 30 anos tiveram a maior CV média (4,21 LOG/25  $\mu$ L), enquanto aqueles com idade entre 71 e 80 anos tiveram a menor carga viral média (3,97 LOG/25  $\mu$ L). Indivíduos hospitalizados apresentaram uma carga viral média maior (Figuras 8 e 9).

Figura 8 - Relação entre indivíduos hospitalizados e não hospitalizados devido a infecção por Chikungunya e carga viral.

| Indivíduos                   | CV (Carga Viral) (LOG/25 $\mu$ L) |       |        |
|------------------------------|-----------------------------------|-------|--------|
|                              | Mínimo                            | Média | Máximo |
| Hospitalizados<br>(n=8)      | 3,96                              | 4,14  | 4,29   |
| Não hospitalizados<br>(n=41) | 3,90                              | 4,05  | 4,34   |

Legenda: Tabela com a correlação de indivíduos hospitalizados e não hospitalizados e carga viral de CHIKV. A carga viral de CHIKV é mensurada em LOG/25 $\mu$ L e os parâmetros demonstrados são o CV mínimo e máximo e a média entre os valores. Fonte: elaborado pela autora (2024).

Figura 9 - Relação entre idade e carga viral (CV) de indivíduos que testaram positivo para CHIKV.

| Idade (anos) | Número de indivíduos | CV (Carga Viral) (LOG/25 $\mu$ L) |       |        |
|--------------|----------------------|-----------------------------------|-------|--------|
|              |                      | Mínimo                            | Média | Máximo |
| 0 - 10       | 3                    | 4,08                              | 4,20  | 4,28   |
| 11 - 20      | 7                    | 3,97                              | 4,05  | 4,34   |
| 21- 30       | 4                    | 4,19                              | 4,21  | 4,24   |
| 31 - 40      | 4                    | 3,98                              | 4,13  | 4,21   |
| 41 - 50      | 9                    | 3,91                              | 4,07  | 4,29   |
| 51 - 60      | 4                    | 3,90                              | 4,04  | 4,17   |
| 61 - 70      | 10                   | 3,90                              | 4,02  | 4,24   |
| 71 - 80      | 4                    | 3,94                              | 3,97  | 4,00   |
| 81 - 90      | 4                    | 3,93                              | 4,04  | 4,29   |

Legenda: Tabela com a relação entre idade em anos de indivíduos que testaram positivo para CHIKV e suas cargas virais (CV) medidas em LOG/25 $\mu$ L, os parâmetros demonstrados são o CV mínimo e máximo e a média entre os valores. Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 5. DISCUSSÃO

Os primeiros casos reportados de Chikungunya emergiram na África na década de 1950, e atualmente a doença pode ser encontrada em diversas outras partes do mundo, incluindo o Brasil. Essa distribuição foi possível por conta de epidemias que ocorreram ao longo dos anos, com destaque para o surto que ocorreu no Quênia em 2004, em que aproximadamente 500.000 indivíduos testaram positivo para a doença, o que permitiu que ela fosse disseminada para mais de 20 países (Bettis AA, *et al.* 2022; Hucke F, Bestehorn-Willmann M, Bugert J, 2021; LaRoque DGM, *et al.* 2024; Resck MEB, *et al.* 2024).

Considerando as regiões das Américas, o Brasil tem um clima propício em diversas regiões e uma população abundante do vetor *A. aegypti*, fazendo com que o país suscetível a arboviroses e faz com que ele seja um epicentro de epidemias de Chikungunya nas Américas. Um dos surtos mais recentes no país ocorreu em 2023 no município de São Nicolau, Rio Grande do Sul, com 220 casos confirmados reportados (Suhrieb A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P, 2012; LaRoque DGM, *et al.*, 2024; Bartholomeeusen K, *et al.*, 2023). Por isso, CHIKV, dentre outras arboviroses, aparece em rápidas e localizadas epidemias na primeira metade do ano, seguido de períodos de menor incidência no país. Embora a transmissão de CHIKV ocorra normalmente pela picada dos mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus*, a transmissão vertical de uma mulher grávida para o seu bebê pode ocorrer, levando a complicações neurológicas (Bartholomeeusen K, *et al.* 2023; Bettis AA, *et al.* 2022; Renault P, Josseran L, Pierre V, 2008). Nenhum caso de mulheres grávidas testando positivo para CHIKV foi encontrado nesse estudo; contudo, 38,4% dos participantes estavam em idade fértil, entre 15 e 49 anos.

É importante destacar que as adaptações genéticas do vírus ao mosquito vetor peridoméstico *A. albopictus* resultaram em maior competência vetorial e epidemias associadas, contribuindo potencialmente para uma maior expansão geográfica do CHIKV. No entanto, dados baseados em evidências sobre o papel relativo do *A. albopictus* na dinâmica de transmissão do CHIKV são escassos, especialmente em regiões onde o *A. aegypti* é o principal vetor, como no Brasil (Resck MEB, *et al.* 2024).

Após a picada de um mosquito infectado, o CHIKV inicialmente se replica em fibroblastos e possivelmente em macrófagos dentro do hospedeiro humano. A tríade clássica de sintomas inclui o início abrupto de febre (39° a 40°C); poliartralgia bilateral

ou grave, nem sempre simétrica, comumente afetando tornozelos, pulsos e falanges; e erupção cutânea, que ocorre em 40 a 60% dos casos. Populações vulneráveis, como neonatos, idosos e aqueles com comorbidades subjacentes, podem desenvolver manifestações atípicas e graves, incluindo condições dermatológicas, hemorragia, hepatite, miocardite e distúrbios neurológicos (Burt FJ, *et al.* 2017; Silva LA, Dermody TS, 2017; Volk SM, *et al.* 2010; Weaver SC, Chen R, Diallo M, 2020). Os sintomas mais comuns relatados nos registros de pacientes deste estudo foram consistentes com esses achados, exceto erupção cutânea, que não foi relatada.

Aproximadamente 53,06% dos participantes neste estudo eram mulheres, corroborando um estudo nacional conduzido nos primeiros meses de 2022 e 2023, no qual 52,9% dos indivíduos diagnosticados com CHIKV eram mulheres (de Jesus ACP, *et al.* 2024).

A idade média foi de 46,87 anos, o que se alinha com a tendência de infecção ocorrer com mais frequência em indivíduos de 30 a 59 anos, em comparação com pessoas mais jovens ou mais velhas (Bartholomeeusen K, *et al.* 2023). Diferenças na anatomia, comportamento individual e resposta do corpo relacionadas à idade e sexo podem ter influenciado o risco de infecção. De Jesus e colegas (2024) também revelaram que aproximadamente 60% dos indivíduos brasileiros infectados eram adultos jovens (12–59 anos).

Um estudo recente com indivíduos de Salvador, Bahia, Brasil (Anjos RO, *et al.* 2023), revelou uma soroprevalência cumulativa de CHIKV semelhante entre homens (14,7%) e mulheres (12,5%). No entanto, entre aqueles com idade entre 15 e 29 anos, os homens foram mais frequentemente infectados do que as mulheres (18,1% vs. 7,4%, respectivamente,  $p = 0,01$ ), enquanto para aqueles com idade entre 30 e 44 anos, uma tendência oposta não significativa foi observada (9,3% vs. 19,0%, respectivamente,  $p = 0,12$ ). Isso indica que, no contexto do CHIKV, a distribuição etária pode variar dependendo da região geográfica e da metodologia analítica empregada. A pesquisa citada avaliou a formação de imunoglobulina G (IgG) na infecção por CHIK (um biomarcador da fase crônica), enquanto nosso estudo avaliou a presença do vírus (um indicador da fase aguda).

Entre os participantes do estudo, 18% tinham comorbidades preexistentes antes da infecção por Chikungunya, incluindo hipertensão, diabetes mellitus e doenças autoimunes, sendo que esses indivíduos tinham mais de 46 anos. Não há relação direta

entre essas comorbidades e a infecção, mas a fraqueza do corpo causada por essas condições, como doenças autoimunes, pode estar relacionada. Além disso, com o aumento da idade, o sistema imunológico se torna mais frágil, levando a uma maior suscetibilidade a doenças e infecções (Bartholomeeusen K, *et al.* 2023; Mogi M, *et al.* 2017). Isso também explica a maior incidência entre os participantes com mais de 40 anos, o que pode ter facilitado a infecção pelo vírus. Cerca de 22% dos participantes têm mais de 65 anos, e pessoas nessa faixa etária correm maior risco de serem afetadas por complicações neurológicas, como encefalite, neuropatia óptica, neurorretinite e síndrome de Guillain-Barré (Cerny T, *et al.* 2017).

No caso da Chikungunya, os sintomas da doença desaparecem rapidamente após o controle da infecção, porém, sequelas como sintomas reumáticos, incluindo dores musculares debilitantes, podem ocorrer, impactando o estado físico e mental e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos indivíduos. A fase aguda dura de 7 a 10 dias, caracterizada por altos níveis de viremia e inflamação. Durante essa fase, o vírus pode se espalhar para outros órgãos, atingindo os monócitos sanguíneos, e atingir as articulações, causando artralgia. O controle da infecção inicial depende da imunidade inata e adaptativa do hospedeiro por meio do desenvolvimento de uma resposta rápida mediada por citocinas e quimiocinas (Bartholomeeusen K, *et al.* 2023).

Os participantes desta pesquisa não atingiram 7 dias do início dos sintomas, pois a coleta do espécime clínico para fins de diagnóstico complementar foi realizada em no máximo 5 dias. Durante esta fase, devido ao aumento da viremia, a detecção da presença do patógeno é mais fácil, portanto, amostras deste estudo com menor intervalo entre o início dos sintomas e a coleta apresentaram menores valores de Limiar de Ciclo (Ct) para detecção do patógeno. O Ct representa o número de ciclos dentro da técnica de RT-PCR necessários para amplificar o gene alvo até que ele ultrapasse um limiar ou nível de controle (Rao SN, *et al.* 2020). Os indivíduos desse estudo apresentaram valores de carga viral muito semelhantes, impossibilitando afirmar uma alta variabilidade entre eles devido à disparidade no número de indivíduos em cada faixa etária. Indivíduos hospitalizados apresentaram maior carga viral média, o que pode ser explicado pela maior frequência de sintomas clínicos relatados e faixa etária, com a maioria acima de 35 anos. Um estudo sobre arboviroses em área de alto risco revelou uma frequência de 3,84% de monoinfecção por CHIKV, confirmando nosso achado (3,4%) (Mota ML, *et al.* 2021). Neste mesmo estudo, o Ct médio para CHIKV foi

de 27,4, semelhante à nossa pesquisa, onde 69,3% das amostras apresentaram Ct < 30. Esses dados enfatizam a importância da determinação laboratorial da carga viral, não apenas para fins epidemiológicos, mas também em termos de assistência à saúde, pois permite a implementação de medidas assertivas em casos com baixo Ct (maior carga viral). Nenhuma das amostras estudadas foi obtida com mais de cinco dias entre o início dos sintomas e a coleta do soro para teste. Essa condição permitiu maior precisão nos resultados, pois a alta carga viral presente nesse período inicial aumenta a sensibilidade do teste diagnóstico. A busca rápida por atendimento em uma unidade de saúde ao primeiro aparecimento dos sintomas favorece a intervenção terapêutica precoce, potencialmente reduzindo ou prevenindo o agravamento dos sintomas e evitando complicações mais graves como as neurológicas mencionadas.

A infecção por CHIKV pode levar a manifestações articulares crônicas com impacto significativo na qualidade de vida a longo prazo. Além disso, gera absenteísmo e perdas econômicas/sociais e pode ser fatal em populações vulneráveis (com alto grau de comorbidades e nos extremos de idade). Os custos relatados associados às doenças relacionadas ao CHIKV são substanciais e variam de acordo com a região, faixa etária e prestação de assistência médica pública/privada. Nesse sentido, a carga viral pode influenciar a cronicidade, a gravidade, o aumento dos riscos de hospitalização e a mortalidade (Costa LB, *et al.* 2023).

Essa fase crônica ocorre quando as manifestações clínicas persistem por mais de 3 meses, destacando-se a artralgia e a artrite reumatoide. Entre os arbovírus, a Chikungunya é considerada uma doença dolorosa e debilitante, principalmente devido à artralgia constante que leva a restrições de mobilidade que podem durar meses ou até anos, mesmo após o término do tratamento da doença. O potencial deste alfavírus de causar incapacitação na população, afetando a qualidade de vida mesmo meses após o fim da infecção, categoriza o CHIKV como uma ameaça à saúde das populações. Ele é classificado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID) como um patógeno prioritário de Categoria C, necessitando de vigilância contínua e alerta para potenciais surtos (Cauchemez S., *et al.* 2014; Weaver SC, Forrester NL, 2015). Indivíduos com osteoartrite subjacente correm maior risco de desenvolver esta condição crônica. Embora este não tenha sido o foco desta pesquisa, 81% dos participantes apresentaram dores musculares e/ou articulares durante a fase aguda (Figura 4).

Os sintomas de cefaleia (presentes em 51,02%), náuseas (32,65%), vômitos (20,41%) e dor nas costas (16,33%) mais frequentes no estudo são semelhantes aos sintomas de doenças causadas por outros arbovírus. Portanto, diagnósticos diferenciais, como testes moleculares, são necessários. Métodos como o RT-PCR, utilizado neste estudo, detectam o genoma viral e permitem a determinação da carga viral, que é crucial para o monitoramento da doença. O RT-PCR é considerado o padrão ouro para detecção de arbovírus, sendo o método mais confiável para detecção do RNA viral nos primeiros dias após a infecção (LaRoque DGM, *et al.* 2024; Tiwari M, *et al.* 2009). Durante a fase aguda da infecção, a viremia é facilmente detectável (Burt FJ, *et al.* 2017).

As técnicas sorológicas atualmente utilizadas para detecção de anticorpos ou antígeno viral incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), ensaio de imunofluorescência, testes imunocromatográficos e métodos de immunoblotting. O método ELISA é predominantemente utilizado em países em desenvolvimento, pois, assim como outros testes sorológicos, não necessita de equipe especificamente treinada para processar as amostras corretamente e tem menor custo de manutenção (Bettis AA, *et al.* 2022; Natrajan MS, *et al.* 2019).

Não houve disparidade entre as faixas etárias na busca por atendimento médico diante de sintomas sugestivos de arbovirose: tanto os mais jovens quanto os mais velhos buscaram entender suporte médico. Isso indica uma maior preocupação com a saúde da população, uma busca maior por informações e confiança no sistema de saúde.

A detecção imediata do vírus em certas regiões pode reduzir a transmissão viral, pois a notificação precoce promove maior orientação sobre medidas preventivas, como o uso de repelentes e controle de vetores, além de contribuir para o monitoramento eficaz de epidemias. Isso, por sua vez, permite que as autoridades de saúde implementem ações preventivas rápidas e eficazes.

Não há terapia específica para infecções causadas pelo vírus CHIKV. O tratamento para a infecção é direcionado aos sintomas que ocorrem durante as fases da doença e inclui o uso de medicamentos como analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios para aliviar as reações do corpo à infecção. A maioria das vacinas desenvolvidas está sendo testada em camundongos ou está em fases pré-clínicas. É necessário correlacionar parâmetros biológicos, estabilidade da vacina, custo, eficácia

terapêutica e efeitos adversos para garantir a segurança desses potenciais profiláticos (Grandadam M, *et al.* 2011; Silva LA, Dermody TS, 2017).

Segundo estudos recentes, a infecção pelo vírus pode gerar imunidade e proteção duradouras ao longo da vida, abrangendo todos os genótipos do CHIKV, o que pode limitar a recirculação do vírus ao longo do tempo. No entanto, devido à capacidade desse alfavírus de se adaptar a vários locais desde os relatos iniciais da doença, os surtos são imprevisíveis (Tiwari M, *et al.* 2009; Wang E, *et al.* 2008; Wang D, *et al.* 2011).

O controle global do vírus depende de autoridades de saúde, vigilância, infraestrutura laboratorial para testes diagnósticos e acesso a testes mais precisos, como RT-qPCR, pois a Chikungunya apresenta sintomas semelhantes a outras infecções virais. Patógenos cocirculantes com apresentações clínicas semelhantes a esse alfavírus incluem o vírus da dengue (DENV), o vírus da zika (ZIKV), a malária, o vírus da febre amarela (YFV), a febre tifoide, o vírus da febre do Vale do Rift (RVFV) e o vírus do Nilo Ocidental (WNV). É importante destacar a possibilidade de coinfeções entre arboviroses. Então, 8 amostras (16%) testaram positivo para DENV e CHIKV simultaneamente, em indivíduos com idade entre 15 e 78 anos, com predominância de mulheres sobre homens (5:3). Além disso, infecções simultâneas com o vírus Zika também foram relatadas (Deeba F, *et al.* 2016; Forshey BM, *et al.* 2010; Souza WM, *et al.* 2024).

A cocirculação desses vírus, seus vetores humanos comuns, apresentação clínica semelhante e a possibilidade de coinfeção complicam a precisão do diagnóstico, pois os métodos diagnósticos mais comuns, como a imuno-histoquímica, são tipicamente direcionados a apenas uma das doenças quando realizados (Deeba F, *et al.* 2016).

Além disso, há uma chance de aumento da infectividade e patogenicidade ao longo dos anos devido à coinfeção, pois a presença de múltiplos vírus em uma pessoa pode levar a mais sintomas e maior gravidade da infecção. Essa cocirculação de vírus promove erros de diagnóstico clínico em casos de Chikungunya, afetando a vigilância global do vírus e seu vetor, impactando negativamente o desenvolvimento de medidas de controle ao permitir a subnotificação de casos (Deeba F, *et al.* 2016). Portanto, são necessários esforços para prevenir a Chikungunya, com maior rigor nos testes diagnósticos e incentivo ao desenvolvimento de vacinas contra o patógeno, e mais

estudos são necessários para determinar as características do vírus.

No geral, esta pesquisa tem algumas limitações: não inclui o estudo genético de amostras circulantes de CHIKV, nem incorpora dados de outros estados brasileiros e países para fins de investigação epidemiológica. Tais informações permitiriam a discussão de novas estratégias de prevenção (como o desenvolvimento de vacinas), diagnóstico e tratamento de infecções por CHIKV.

## 6. CONCLUSÃO

Chikungunya, juntamente com outras arboviroses contribuíram para um aumento significativo de casos e, conseqüentemente na ocorrência de epidemias em todo o mundo, especialmente no Brasil. Devido à falta de tratamentos e vacinas eficazes, diagnóstico laboratorial rápido e preciso, educação pública e cuidados clínicos de suporte são necessários para evitar desfechos desfavoráveis. O monitoramento climático contínuo e as intervenções de saúde, incluindo medidas preventivas pessoais e ambientais, também devem ser continuamente implementadas para reduzir a exposição da comunidade ao vetor *Aedes* spp., que é endêmico em certas regiões do globo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHOLA, T. MERITS, A. Functions of chikungunya virus nonstructural proteins. In: Okeoma CM, editor. Chikungunya Virus. Cham: Springer International Publishing, p. 75 – 98, 2016.
- ANDREW, A. et al. Diagnostic accuracy of serological tests for the diagnosis of Chikungunya virus infection: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 2, p. e0010152, 2022.
- ANGELINI, P. et al. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. **Parassitologia**, v. 50, p. 97 – 98, 2008.
- ANJOS, R.O. et al. Dynamics of chikungunya virus transmission in the first year after its introduction in Brazil: A cohort study in an urban community. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 17, n. 12, p. e0011863, 2023.
- AZAR, S.R. Epidemic alphaviruses: ecology, emergence and outbreaks. **Microorganisms**, v. 8, p. 1167, 2020.
- BAKHACHE, W. et al. Palmitoylated Cysteines in Chikungunya Virus nsP1 are Critical for Targeting to Cholesterol-Rich Plasma Membrane Microdomains with Functional Consequences for Viral Genome Replication. **J Virol**, v. 94, n. 10, p. 10, 2020.
- BARTHOLOMEEUSEN, K. et al. Febre Chikungunya. **Nat Rev Dis Primers**, v. 9, n. 17, 2023.
- BASORE, K. et al. Cryo-em structure of chikungunya virus in complex with the Mxra8 receptor. **Cell**, v. 177, n. 7, p. 1725 – 1737, 2019.
- BETTIS, A.A. et al. The global epidemiology of chikungunya from 1999 to 2020: A systematic literature review to inform the development and introduction of vaccines. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 16, n. 1, p. e0010069, 2022.

BLACKSELL, S.D. et al. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the diagnosis of acute chikungunya infection. **Clin Vaccine Immunol**, v. 18, p. 1773 – 1775, 2011.

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

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

BUTTON, J.M. et al. Revisiting an old friend: new findings in alphavirus structure and assembly. **Curr Opin Virol**, v. 45, p. 25 – 33, 2020.

CAUCHEMEZ, S. et al. Local and regional spread of chikungunya fever in the Americas. **Euro surveill**, v. 19, n. 28, p. pii20854, 2014.

CERNY, T. et al. The range of neurological complications in chikungunya fever. **Neurocrit Care**, v. 27, n. 3, p. 447 – 457, 2017.

CHANG, A.Y. et al. Chikungunya arthritis mechanisms in the Americas: A cross-sectional analysis of Chikungunya arthritis patients twenty-two months after infection demonstrating no detectable viral persistence in synovial fluid. **Arthritis Rheumatol**, v. 70, n. 4, p. 585 – 593, 2018.

CHEN, W. et al. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 111, n. 16, p. 6040 – 6045, 2014.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl. Trop. Dis**, v. 12, p. e0006510, 2018.

COSTA, L.B. et al. Epidemiology and Economic Burden of Chikungunya: A Systematic Literature Review. **Trop Med Infect Dis**, v. 8, n. 6, p. 301, 2023.

DEEBA, F. et al. Co-infection with Dengue and Chikungunya Viruses. **InTech**, 2016.

DE JESUS, A.C.P. et al. Retrospective epidemiologic and genomic surveillance of arboviruses in 2023 in Brazil reveals high co-circulation of chikungunya and dengue viruses. **BMC Med**, v. 22, n. 1, p. 546, 2024.

DE LAMBALLERIE, X. et al. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? **Virology**, v. 5, p. 33, 2008.

DE LIMA CAVALCANTI, T.Y.V. A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. **Viruses**, v. 14, p. 969, 2022

DELISLE, E. et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. **Eurosurveillance**, v. 20, p. 21108, 2015.

DE SOUZA COSTA, M.C. et al. Arbovirus investigation in patients from Mato Grosso during Zika and chikungunya virus introduction in Brazil, 2015-2016. **Acta Trop**, v. 190, p. 395 – 402, 2019.

DE SOUZA, W.M. et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 30, p. 100673, 2024.

DUPUIS-MAGUIRAGA, L. et al. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. **PloS Negl Trop Dis**, v. 6, p. e1446, 2012.

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

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Chikungunya worldwide overview (Internet). (Cited 2024 August 28). Available from:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>

FOELLER, M.E. et al. Chikungunya infection in pregnancy—reassuring maternal and perinatal outcomes: a retrospective observational study. **BJOG**, v. 128, p. 1077 – 1086, 2021.

FORSHEY, B.M. et al. Arboviral Etiologies of Acute Febrile Illnesses in Western South America, 2000–2007. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 8, p. e787, 2010.

FREPPEL, W. SILVA, L.A. STAPLEFORD, K.A. HERRERO, L.J. Pathogenicity and virulence of chikungunya virus. **Virulence**, v. 15, n. 1, p. 2396484, 2024.

GÉRARDIN, P. et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. **PLoS Med**, v. 5, p. e60, 2008.

GÉRARDIN, P. et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. **BMC Infect. Dis**, v. 8, p. 99, 2008.

GÉRARDIN, P. et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94 – 102, 2016.

GIRY, C. et al. Simultaneous detection of chikungunya virus, dengue virus and human pathogenic *Leptospira* genomes using a multiplex TaqMan® assay. **BMC Microbiol**, v. 17, n. 1, p. 1 – 10, 2017.

GOES DE JESUS, J. et al. Persistence of chikungunya ECSA genotype and local outbreak in an upper medium class neighborhood in Northeast Brazil. **PLoS One**, v. 15, p. e0226098, 2020.

GOUPIL, B.A. MORES, C.N. A review of Chikungunya virus-induced arthralgia: clinical manifestations, therapeutic, and pathogenesis. **Open Rheumatol J**, v. 10, n. 1, p. 129 – 140, 2016.

GRANDADAM, M. et al. Chikungunya virus, southeastern France. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 910 – 913, 2011

GREGIANINI, T.S. et al. Emerging arboviruses in Rio Grande do Sul, Brazil: chikungunya and Zika outbreaks, 2014-2016. **Rev Med Virol**, v. 27, p. 1943, 2017.

HAESE, N.N. et al. Animal models of Chikungunya virus infection and disease. **J. Infect. Dis**, v. 214, p. S482 – S487, 2016.

HOARAU, J.J. et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. **J. Immunol**, v. 184, p. 5914 – 5927, 2010.

HUCKE, F. BESTEHORN-WILLMANN, M. BUGERT J. Prophylactic strategies to control Chikungunya virus infection. **Virus Genes** v. 57, p. 133 – 150, 2021.

INGLIS, F.M. et al. Neuropathogenesis of Chikungunya infection: astrogliosis and innate immune activation. **J. Neurovirol**, v. 22, p. 140 – 148, 2016.

JIN, J. SIMMONS, G. Antiviral Functions of Monoclonal Antibodies against Chikungunya Virus. **Viruses**, v. 11, n. 4, p. 305, 2019.

JONES, J.E. et al. Disruption of the opal stop codon attenuates chikungunya virus - induced arthritis and pathology. **MBio**, v. 8, n. 6, p. 6, 2017.

JONES, R. et al. Structural basis and dynamics of Chikungunya alphavirus RNA capping by nsP1 capping pores. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 120, n. 12, p. e2213934120, 2023.

JOSE, J. SNYDER, J.E. KUHN, R.J. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. **Future Microbiol**, v. 4, n. 7, p. 837 – 856, 2009.

KARIUKI NJENGA, M. et al. Tracking epidemic Chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. **J. Gen. Virol**, v. 89, p. 2754-2760, 2008.

KASHYAP, R.S. et al. Determination of Toll-like receptor-induced cytokine profiles in the blood and cerebrospinal fluid of Chikungunya patients. **Neuroimmunomodulation**, v. 21, p. 338 – 346, 2014.

KAWAI, K. et al. Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. **Fam Pract**, v. 34, n. 6, p. 656 – 661, 2017.

KHONGWICHIT, S. et al. Chikungunya virus infection: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in Asian countries. **J Biomed Sci**, v. 28, p. 84, 2021.

LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **J Clin Invest**, v. 120, n. 3, p. 894 – 906, 2010.

LABEAUD, A.D. BASHIR, F. KING, C.H. Measuring the burden of arboviral diseases: the spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. **Popul Health Metr**, v. 9, n. 1, p. 1, 2011.

LANCIOTTI, R.S. VALADERE, A.M. Transcontinental movement of Asian genotype chikungunya virus. **Emerg Infect Dis**, v. 20, p. 1400, 2014.

LAPORTA, G.Z. et al. Global distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a climate change scenario of regional rivalry. **Insects**, v. 14, p. 49, 2023.

LAROQUE, D.G.M. et al. Exploring the Chikungunya Virus Landscape in a Dengue-Endemic Brazilian Area. **Journal of Infection and Public Health**, v. 17, n. 7, p. 102442, 2024.

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

MACDONALD, G.H. JOHNSTON, R.E. Role of dendritic cell targeting in Venezuelan equine encephalitis virus pathogenesis. **J. Virol**, v. 74, p. 914 – 922, 2000.

MATUSALI, G. et al. Tropism of the chikungunya virus. **Viruses**, v. 11, n. 2, p. 175, 2019.

MINER, J.J. et al. Brief report: chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, p. 1214, 2015.

Ministério da saúde, secretaria de vigilância em saúde e ambiente. **Boletim epidemiológico 13**, v. 54, n. 13, 2023.

Ministério da saúde, secretaria de vigilância em saúde e ambiente. **Boletim epidemiológico 11**, v. 55, n. 11, 2024.

MOGI, M. et al. The climate range expansion of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Asia inferred from the distribution of *Albopictus* subgroup species of *Aedes* (*Stegomyia*). **J Med Entomol**, v. 54, n. 6, p. 1615 – 1625, 2017.

MOHAN, A. et al. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of chikungunya fever: lessons learned from the re-emerging epidemic. **Indian J Dermatol**, v. 55, p. 54 – 63, 2010.

MOTA, M.L. et al. Serological and molecular epidemiology of the Dengue, Zika and Chikungunya viruses in a risk area in Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 704, 2021.

MOUNCE, B.C. et al. Chikungunya virus overcomes polyamine depletion by mutation of nsp1 and the opal stop codon to confer enhanced replication and fitness. **J Virol**, v. 91, n. 15, p. 15, 2017.

MOURAD, O. MAKHANI, L. CHEN, L.H. Chikungunya: an emerging public health concern. **Curr Infect Dis Rep**, v. 24, n. 12, p. 217 – 228, 2022.

NATRAJAN, M.S. ROJAS, A. WAGGONER, J.J. Beyond Fever and Pain: Diagnostic Methods for Chikungunya Virus. **J Clin Microbiol**, v. 57, 2019.

NAVECA, F.G. et al. Genomic, epidemiological and digital surveillance of chikungunya virus in the Brazilian Amazon. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, p. e0007065, 2019.

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

OZDEN S. et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. **PLOS ONE**, v. 2, n. 6, p. e527, 2007.

PABBARAJU, K. et al. Simultaneous detection of zika, chikungunya, and dengue viruses by a multiplex real-time RT-PCR assay. **J Clin Virol**, v. 83, p. 66 – 71, 2016.

PIALOUX, G. et al. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. **Lancet Infect Dis**, v. 7, p. 319 – 327, 2007.

PRINCE, H.E. et al. Chikungunya virus RNA and antibody testing at a National Reference Laboratory since the emergence of chikungunya virus in the Americas. **Clin Vaccine Immunol**, v. 22, p. 291 – 307, 2015.

POWERS, A.M. BRAULT, A.C. TESH, R.B. WEAVER, S.C. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. **J. Gen. Virol**, v. 81, p. 471 – 479, 2000.

RAO, S.N. et al. A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 9, n. 3, p. 573 – 586, 2020.

RENAULT, P. et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, n. 4, p. 727 – 731, 2007.

RENAULT, P. JOSSERAN, L. PIERRE V. Chikungunya-related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 1327, 2008.

RESCK, M.E.B. et al. Spatial-temporal distribution of chikungunya virus in Brazil: a review on the circulating viral genotypes and *Aedes (Stegomyia) albopictus* as a potential vector. **Front Public Health**, v. 12, p. 1496021, 2024.

RIANTHAVORN, P. et al. Evaluation of a rapid assay for detection of IgM antibodies to chikungunya Southeast Asian. **J Trop Med Public Health**, v. 41, p. 92 – 96, 2010.

ROBINSON, M.C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. **Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 49, n. 1, p. 28 – 32, 1955.

ROMEIRO, M.F. et al. Evaluation and optimization of SYBR green real-time reverse transcription polymerase chain reaction as a tool for diagnosis of the flavivirus genus in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 3, p. 279 – 285, 2016.

ROSS, R.W. A laboratory technique for studying the insect transmission of animal viroses, employing a bat-wing membrane, demonstrated with two African viroses. **J Hyg (Lond)**, v. 54, n. 2, p. 192 – 200, 1956.

ROSS, R.W. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **J Hyg (Lond)**, v. 54, n. 2, p. 177 – 191, 1956.

ROY, E. et al. Chikungunya virus infection impairs the function of osteogenic cells. **MSphere**, v. 5, p. e00347, 2020.

SAISAWANG, C. et al. Chikungunya nsP2 protease is not a papain-like cysteine protease and the catalytic dyad cysteine is interchangeable with a proximal serine. **Sci Rep**, v. 5, n. 1, p. 17125, 2015.

SARKAR, J.K. et al. Virological and serological studies of cases of haemorrhagic fever in Calcutta. **Indian J Med Res**, v. 52, p. 684 – 691, 1964.

SILVA, L.A. et al. A single-amino-acid polymorphism in Chikungunya virus E2 glycoprotein influences glycosaminoglycan utilization. **J Virol**, v. 88, n. 5, p. 2385 – 2397, 2014.

SILVA, L.A. DERMODY, T.S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 737 – 749, 2017.

SIMMONS, M. et al. Development and validation of a quantitative, one-step, multiplex real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of dengue and chikungunya viruses. **J Clin Microbiol**, v. 54, p. 1766 – 1773, 2016.

SONG, H. et al. Molecular basis of arthritogenic alphavirus receptor MXRA8 binding to chikungunya virus envelope protein. **Cell**, v. 177, n. 7, p. 1714 -1724, 2019.

SOUZA, T.M. et al. First report of the east-central south African genotype of chikungunya virus in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Curr**, v. 9, 2017.

STAPLES, J.E. BREIMAN, R.F. POWERS, A.M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 6, p. 942 – 948, 2009.

SUHRBIER, A. JAFFAR-BANDJEE, M.C. GASQUE, P. Arthritogenic alphaviruses - an overview. **Nat Rev Rheumatol**, v.8, p. 420, 2012.

SUHRBIER, A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. **Nat. Rev. Rheumatol**, v. 15, p. 597 – 611, 2019.

TANDALE, B.V. et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. **J Clin Virol**, v. 46, n. 2, p. 145 – 149, 2009.

TIWARI, M. et al. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus.

**Vaccine**, v. 27, p. 2513 – 2522, 2009.

TOIVANEN, A. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? **Curr Opin Rheumatol**, v. 20, p. 486 – 490, 2008.

TOURET, Y. et al. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus [French]. **Presse Med**, v. 35, p. 1656 – 1658, 2006.

TRITSCH, S.R. et al. Chronic joint pain 3 years after Chikungunya virus infection largely characterized by relapsing-remitting symptoms. **J Rheumatol**, v. 47, n. 8, p. 1267 – 1274, 2020.

TSETSARKIN, K.A. et al. Single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathog**, v. 3, p. e201, 2007.

TSETSARKIN, K.A. et al. Epistatic roles of E2 glycoprotein mutations in adaption of chikungunya virus to *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* mosquitoes. **PLoS ONE**, v. 4, n. 8, p. e6835 – e6835, 2009.

TSETSARKIN, K.A. et al. Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, v. 108, p. 7872 – 7877, 2011.

VANEY, M.C. REY, F.A. Class II enveloped viruses. **Cell Microbiol**, v. 13, n. 10, p. 1451 – 1459, 2011.

VAZEILLE, M. et al. Two chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. **PLoS One**, v. 2, p. e1168, 2007.

VOLK, S.M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **J Virol**, v. 84, n. 13, p. 497 – 504, 2010.

WANG, D. et al. A complex adenovirus vaccine against chikungunya virus provides complete protection against viraemia and arthritis. **Vaccine**, v. 29, n. 15, p. 2803 – 2809, 2011.

WANG, E. et al. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. **Vaccine**, v. 26, p. 5030 – 5039, 2008.

WANG, S.M. et al. Detection and quantification of chikungunya virus by real-time RT-PCR assay. **Methods Mol Biol**, v. 1426, p.105 – 117, 2016.

WEAVER, S.C. FORRESTER, N.L. Chikungunya: evolutionary history and recent epidemic spread. **Antivir Res**, v. 120, p. 32, 2015.

WEAVER, S.C. CHEN, R. DIALLO, M. Chikungunya virus: role of vectors in emergence from enzootic cycles. **Annu Rev Entomol**, v. 65, n. 1, p. 313 – 332, 2020.

YOUNG, A.R. et al. Dermal and muscle fibroblasts and skeletal myofibers survive chikungunya virus infection and harbor persistent RNA. **PLOS Pathog**, v. 15, n. 8, p. e1007993, 2019.

ZHANG, R. et al. Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses. **Nature**, v. 557, n. 7706, p. 570 – 574, 2018.

ZHANG, R. et al. Expression of the mxra8 receptor promotes alphavirus infection and pathogenesis in mice and drosophila. **Cell Rep**, v. 28, n. 10, p. 2647 – 2658, 2019.