

Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya

Epidemiologic profile of patients with subacute and chronic Chikungunya infection evolution

Liza Ingrid Acha Kohler¹, João de Azevedo¹, Mariana Arêdes Lima¹, Rodrigo Alves Marinho¹, Luiz José de Souza¹

Recebido do Centro de Referência de Doenças Imunoinfecciosas, Campo dos Goytacazes, RJ, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica da infecção por Chikungunya, e avaliar suas principais alterações laboratoriais. **MÉTODOS:** Estudo observacional, realizado por meio da análise de 31 prontuários de pacientes atendidos em um centro de referência de doenças imunoinfecciosas, no Estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro a maio de 2016. Foram selecionados prontuários de pacientes com Chikungunya em fase subaguda ou crônica com diagnóstico confirmado por sorologia IgM, de ambos os sexos e de todas as faixas etárias. As seguintes variáveis foram consideradas: sexo, idade, leucócitos, plaquetas, velocidade de hemossedimentação, e aspartato aminotransferases e alanina transaminase (AST/ALT). **RESULTADOS:** A faixa etária predominante foi de 50 a 69 anos (64,5%). Pertenciam ao sexo feminino 83,9% dos pacientes. Dentre as alterações laboratoriais, destacaram-se elevação da velocidade de hemossedimentação (46,15%), leucopenia (37%), elevação de transaminases (30,8% AST e 23% ALT) e trombocitopenia (11,1%). **CONCLUSÃO:** Observou-se a importância epidemiológica na determinação de pacientes potencialmente capazes de desenvolver tais sequelas, representada principalmente pela artralgia incapacitante. A identificação desse grupo, caracterizado como pacientes do sexo feminino e de faixa etária entre 50 e 69 anos, pode ser de grande valia para a prevenção da evolução mórbida dessa arbovirose,

sabendo que tais pacientes necessitam de cuidados especiais e acompanhamento clínico mais rigoroso.

Descritores: Febre de Chikungunya/epidemiologia; Vírus Chikungunya

ABSTRACT

OBJECTIVES: To analyze the epidemiological profile of patients with subacute and chronic Chikungunya infection, and to evaluate their main laboratory abnormalities. **METHODS:** This is an observational study, carried out through the analysis of 31 medical records of patients attended at a Reference Center for Immunopathological Diseases in the state of Rio de Janeiro, from January to May 2016. Patients with Chikungunya were selected in the subacute or chronic phase with diagnosis confirmed by IgM serology; both genders and all age ranges. The following variables were considered: gender, age, leukocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate, and aspartate aminotransferases and alanine transaminase (AST/ALT). **RESULTS:** The predominant age range was 50 to 69 years (64.5%), with 83.9% of the patients being female. Among the laboratory alterations, high erythrocyte sedimentation rate (46.15%), leukopenia (37%), high transaminases (30.8% AST, and 23% ALT), and thrombocytopenia (11.1%) were observed. **CONCLUSIONS:** The epidemiological importance in the determination of patients potentially capable of developing such sequelae, represented mainly by incapacitating arthralgia, was observed. The identification of this group, characterized as female patients, and between 50 and 69 years of age, may be of great value in the prevention of the morbid progression of this arbovirose, knowing that such patients require special care, and stricter clinical follow-up.

Keywords: Chikungunya fever/epidemiology; Chikungunya virus

INTRODUÇÃO

A febre Chikungunya (CHIK) é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um vírus enzoótico de RNA pertencente à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*, encontrado principalmente em regiões tropicais e subtropicais da África, nas ilhas do Oceano Índico, no Sul e Sudeste da Ásia. A partir do ano de 2013, o CHIKV se estabeleceu nas Américas, com o início de uma epidemia em diversas ilhas do Caribe.⁽¹⁾ No Brasil, o

1. Centro de Referência de Doenças Imunoinfecciosas, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Data de submissão: 03/05/2017 – Data de aceite: 04/05/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Luiz José de Souza

Avenida Avenida Alberto Torres, 217 – Centro

CEP: 28035-581 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Tel: (22) 2734-6880 – E-mail: sbcmrj@gmail.com

Registro na plataforma Brasil: 56982116.3.0000.5244.

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Campos/Fundação Benedito Pereira Nunes (nº 5244).

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

primeiro caso confirmado foi em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque, localizada no Amapá. Durante o restante daquele ano, ainda foram confirmados outros 2.772 casos de CHIK nas Regiões Norte (Amapá e Roraima), Nordeste (Bahia), Centro-Oeste (Goiás, Distrito Federal e Mato Grosso do Sul).⁽²⁾

Sua transmissão ocorre pela picada de fêmea dos mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus*, infectada pelo CHIKV, com período de viremia de até 10 dias após o surgimento das manifestações clínicas.⁽¹⁾ Casos de infecção vertical podem ocorrer e são descritos apenas no momento do parto em gestantes virêmicas; quando ocorrem, em sua maioria, esses casos provocam uma infecção neonatal grave.⁽³⁾ A transmissão via transfusional é rara, devido aos protocolos para esse procedimento, mas pode ocorrer se houver falha.⁽¹⁾

Após a inoculação do CHIKV por meio da picada do mosquito, o vírus entra diretamente nos capilares subcutâneos, infectando células da pele, como macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. A replicação viral local parece ser menor e limitada, mas o vírus produzido localmente é transportado para os órgãos linfoides secundários, perto do local de inoculação. Os vírus e monócitos infectados migram por via hematológica para os órgãos-alvo: fígado, músculo, articulações e órgãos linfoides remotos. Nestes tecidos, ocorre replicação viral, com acentuada infiltração de células mononucleares, incluindo macrófagos.⁽⁴⁾ Os eventos patológicos associados com a infecção de tecidos são subclínicos no fígado (apoptose de hepatócitos) e nos órgãos linfoides (adenopatia), ao passo que a infiltração de células mononucleares, e a replicação viral nos músculos e articulações estão associadas à dor muito forte e à evolução para artrite em alguns casos. A síndrome de Guillain-Barré e a encefalite são eventos muito raros, mas podem ocorrer.⁽⁵⁾

A infecção aguda é controlada pela resposta imune, o que torna a replicação viral indetectável a partir de 10 dias após a infecção. No entanto, o CHIKV pode persistir em tecidos-alvo, mesmo após sua depuração do sangue.⁽⁴⁾

Dados recentes têm claramente implicado mediadores inflamatórios não só nas fases agudas e na resolução da CHIK, mas também no estabelecimento de doença crônica. Meses após a infecção aguda, monócitos, células T e células *natural killer* são ainda atraídos para a articulação inflamada, onde eles se tornam ativadas.⁽⁴⁾ A infecção de macrófagos nas articulações está associada com a inflamação local e a produção de citocinas, quimiocinas e fatores pró-inflamatórios, como interleucina (IL) 8, IL-6 e interferon alfa (IFN- α). A fagocitose de corpos apoptóticos a partir de células infectadas provavelmente contribui para a persistência da infecção viral. Quando isso ocorre, a artrite é acompanhada por taxas elevadas de apoptose de fibroblastos e destruição da cartilagem.⁽⁶⁾

Comparando com a dengue, a CHIK possui características, como maior número de casos sintomáticos (> 90%); tempo de incubação no homem curto (variando de 2 a 7 dias); período de viremia grande (entre 2 dias antes e 10 depois do início da febre); e menor período de incubação no mosquito. Isso contribui para o aumento da disseminação da doença e, conseqüentemente, a chance do surgimento de epidemias grandes no país.⁽²⁾

As formas clínicas dos pacientes sintomáticos são divididas em três fases: aguda ou febril, com duração de até 10 dias; suba-

guda, que dura até 3 meses; e crônica, que pode chegar a anos.⁽⁷⁾ Casos graves da doença e óbitos ocorrem principalmente em pacientes com comorbidades e extremos de idades.⁽⁶⁾ Porém, a letalidade do CHIKV observada até o momento é baixa e inferior à da dengue.⁽⁷⁾

A fase aguda é semelhante a dengue e outras arboviroses. Inicia-se um quadro súbito de febre alta associada a manifestações inespecíficas, como cefaleia, dor retro-orbitária, astenia, mialgia e artralgia simétrica, sendo esta a manifestação mais marcante.⁽²⁾ Pode haver exantema e outras manifestações dermatológicas, conjuntivite, sintomas gastrointestinais, neurite, faringite e linfonodomegalias. Esse quadro dura de 3 a 10 dias.⁽⁷⁾

Na fase subaguda, de 10 dias a 3 meses, há o desaparecimento da febre e da maioria dos outros sintomas, com permanência ou exacerbação da artralgia nas regiões previamente acometidas, e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos. O paciente não consegue realizar tarefas rotineiras devido à intensa dor. Observa-se edema articular de variável intensidade.⁽¹⁾

A fase crônica ocorre com a permanência da artralgia. A persistência do CHIKV nas articulações leva a uma inflamação local crônica, que resulta em dor. Essa mesma inflamação local fornece condições para a persistência do CHIKV por meio de interações com os agentes inflamatórios, podendo permanecer por até 3 anos.⁽⁶⁾

Na maior parte dos casos, a única alteração laboratorial encontrada é aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR), podendo haver leucopenia discreta a moderada. Raramente, podem ocorrer plaquetopenia discreta e pequeno aumento de transaminases, creatinina e creatinofosfoquinase (CPK).⁽¹⁾

A confirmação diagnóstica é feita a partir de isolamento viral, reação em cadeia da polimerase, presença de IgM (coletado durante a fase aguda ou de convalescença), ou aumento de quatro vezes no título do teste de neutralização por redução de placas entre amostras nas fases aguda e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10 a 14 dias após a coleta da amostra na fase aguda. Na tentativa diagnóstica apenas por IgM, o resultado pode ser de baixa especificidade pelas reações cruzadas entre alguns membros do sorogrupo do vírus da Floresta de Semliki observados. Diante disso, o teste de neutralização pela redução de placas (PRNT) se faz necessário para confirmação diagnóstica, nesses casos.⁽⁷⁾

A CHIK faz diagnóstico diferencial com doenças febris associadas à artralgia. Seu principal diagnóstico diferencial atualmente é a dengue e a zika. Além das causas infecciosas, também fazem parte do diagnóstico diferencial febre reumática, artrite reumatoide e artrite séptica.⁽¹⁾

Torna-se pertinente buscar caracterizar qual a população mais acometida pelas fases subaguda e crônica da CHIK, para se traçar um perfil epidemiológico da doença, ainda pouco estudado. O conhecimento da CHIK deve facilitar identificar a população de risco para esse acometimento e traçar um melhor tratamento, melhorando o prognóstico da patologia.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica da infecção por CHIK, e avaliar suas principais alterações laboratoriais.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas Científicas da Faculdade Medicina de Campos, realizou-se este estudo observacional transversal retrospectivo envolvendo pacientes com infecção por CHIKV, atendidos nos ambulatórios do Centro de Referência de Doenças Imunoinfecciosas em Campos dos Goytacazes, no Estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro a maio de 2016. No estudo, foram incluídos pacientes com sintomas de CHIK em fase subaguda ou crônica, com diagnóstico confirmado por sorologia IgM pelo teste imunoenzimático (ELISA) de ambos os sexos e de todas as faixas etárias. Foram excluídos do estudo pacientes em fase aguda da infecção por CHIKV e aqueles cujo diagnóstico de CHIK foi afastado ou inconclusivo. A amostra foi formada por um total de 31 pacientes.

Tendo como base a taxa de incidência da CHIK em 2016 de 6,3 em cada 100 mil pessoas,⁽⁸⁾ e a população de Campos dos Goytacazes estimada em 483.970 habitantes,⁽⁹⁾ estimou-se a presença de cerca de 30 casos de CHIK em nossa região.

Os pacientes com CHIK foram avaliados retrospectivamente, por meio de seus dados clínicos e laboratoriais coletados de formulário padronizado, tendo como base as informações presentes no prontuário médico. Considerou-se a classificação determinada pelo Ministério da Saúde para as fases subaguda e crônica da CHIK.⁽¹⁾ As seguintes variáveis foram consideradas: sexo, idade, leucócitos, plaquetas, VHS e aspartato aminotransferases e alanina transaminase (AST/ALT). Os pacientes foram classificados em quatro categorias etárias: <30 anos, 30 a 49 anos, 50 a 69 anos e ≥70 anos. A avaliação sérica foi determinada: leucopenia para valores menores que 4.000/uL; plaquetopenia para valores abaixo de 130.000 plaquetas/cm³; elevação de AST e ALT em U/L quando ≥59 para sexo masculino e ≥36 para feminino e ≥72 para sexo masculino e ≥52 para feminino, respectivamente; VHS em mm/hora elevado quando >15 para homens com menos de 50 anos, >20 para homens de 50 a 85 anos de idade, >30 para homens acima de 85 anos, >20 para mulheres com menos de 50 anos, >30 para mulheres de 50 a 85 anos de idade, >42 para mulheres acima de 85 anos.

Os dados foram tabulados e analisados graficamente por meio do *software* Excel 2010.

RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados todos os pacientes com sorologia para CHIKV positiva em fases subaguda e crônica atendidos no Centro de Referência de Doenças Imunoinfecciosas no período de janeiro (mês no qual foi diagnosticado o primeiro caso da doença em Campos dos Goytacazes) a maio de 2016, totalizando 31 pacientes.

Dentre a amostra analisada, 9,7% dos pacientes pertenciam à faixa etária menor que 30 anos, 19,3% de 30 a 49 anos, 64,5% de 50 a 69 anos e 6,4% à faixa etária ≥70 anos (Figura 1).

Foi observada prevalência de 83,9% pacientes do sexo feminino (Figura 2).

De acordo com a figura 3, no que diz respeito às alterações laboratoriais, dos 31 pacientes, apenas 26 pacientes realizaram a rotina laboratorial completa. Dentre os 26 pacientes, 30,8%

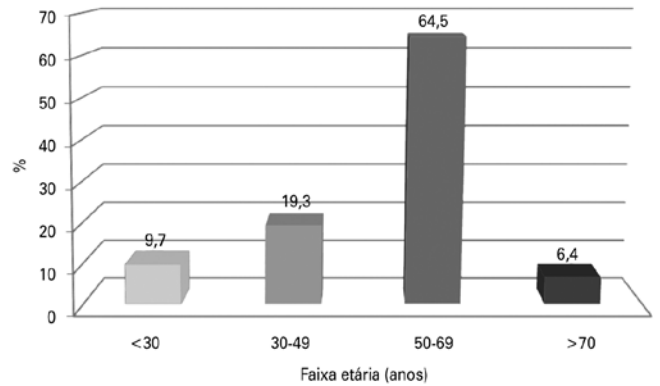


Figura 1. Classificação por faixa etária.

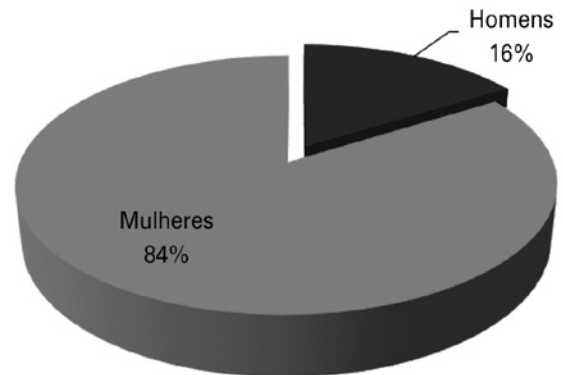


Figura 2. Prevalência por sexo.

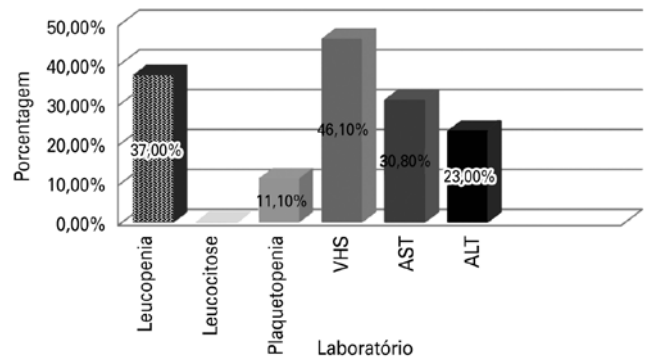


Figura 3. Alterações laboratoriais. VHS: velocidade de hemossedimentação.

tiveram discreta elevação de AST, 23,0% elevação de ALT e 46,15% tiveram aumento de VHS. Em relação ao hemograma, 27 pacientes realizaram o exame. Desses, 37,0% apresentaram leucopenia, 11,1% pacientes apresentaram plaquetopenia e nenhum paciente apresentou leucocitose.

DISCUSSÃO

No presente estudo, verificou-se predominância de acometimento na faixa etária de pacientes entre 50 e 69 anos (64,52%). Essa relação diretamente proporcional entre idade do paciente e intensidade da manifestação articular da CHIK também foi encontrada em outros estudos em outros países.⁽¹⁰⁻¹³⁾ É relatado também até mesmo possível diminuição da expectativa de vida em casos de idosos infectados pelo CHIKV.⁽¹⁴⁾ Sabe-se que a prevalência de doenças reumáticas, principalmente as artrites, aumentam a prevalência com o aumento da idade.⁽¹⁵⁾

Em relação ao sexo, houve prevalência do feminino sobre o masculino. Maiores intensidade e cronicidade da artralgia também foram associadas a uma maior prevalência no sexo feminino em outros estudos.^(10,11,16) Acredita-se que a infecção pelo CHIKV possa contribuir para uma doença inflamatória reumática, ou até mesmo colaborar para o diagnóstico precoce da artrite reumatoide e artrite psoriática em pacientes suscetíveis.⁽¹⁷⁾ Sabe-se que as mulheres são o grupo etário mais acometido por doenças reumatológicas.⁽¹⁵⁾ Esse dado pode explicar o fato de, no nosso estudo, ter sido observado que a população feminina teve maior porcentagem de evolução para as fases subaguda e crônica da CHIK (83,87%), nas quais apresentam um componente imune associado.⁽¹⁸⁾

Outros fatores de risco possíveis para a cronicidade da artralgia são: ter iniciado a doença com quadro grave, tempo de infecção prolongado e presença de patologias articulares prévias. A presença de osteoartrite antes da infecção por CHIKV parece ser fator de risco isolado para o desenvolvimento de manifestação do reumatismo tardiamente.⁽¹²⁾

A evolução do paciente está relacionada a fatores genéticos, virais e imunológicos que operam na fase aguda e de convalescência da infecção⁽¹⁰⁾ – principalmente a resposta imune exerce papel essencial na patogenia da artralgia da CHIK.⁽¹³⁾

Há relato de aparecimento, durante infecção por CHIKV, de fator antinuclear (FAN) positivo 1:320 padrão salpicado, o qual negativou 3 meses depois da remissão dos sintomas da infecção, indicando que a presença de autoimunidade pode explicar a debilitação e o agravamento prolongado nas manifestações musculoesqueléticas resultantes da infecção por CHIKV em doença autoimunes assintomáticas ou inicial.⁽¹⁸⁾

Sugere-se que exista uma associação da CHIK com o diagnóstico precoce de algumas doenças autoimunes, tornando válida a pesquisa de alguns biomarcadores como fator reumatoide, anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e expressão de HLA-b27 nos pacientes com artrite crônica por CHIKV.⁽¹⁷⁾

No que diz respeito às alterações laboratoriais, observam-se, em ordem decrescente de prevalência: aumento da VHS, leucopenia, aumento de AST e ALT e plaquetopenia. Não foi observada leucocitose. Sabe-se que, na dengue, principal diagnóstico diferencial de CHIKV, raramente se observa aumento de VHS,⁽¹⁹⁾ sendo este, então, um possível achado diferencial entre as duas infecções. Há também indícios de que a leucopenia está associada à maior intensidade de comprometimento articular.⁽¹⁰⁾ Alterações semelhantes já foram relatadas nos pacientes com CHIKV, acrescentando-se elevação de PCR⁽¹⁰⁾ e hipocalcemia.⁽¹⁴⁾

CONCLUSÃO

Sabe-se que a Chikungunya, apesar de menos letal se comparada a outras arboviroses, como a dengue, possui uma alta morbidade, tendo em vista as sequelas presentes nos pacientes infectados. Essa doença ainda é um desafio para profissionais da saúde e pesquisadores. O presente estudo mostrou a importância epidemiológica na determinação de pacientes potencialmente capazes de desenvolver tais sequelas, representada principalmente pela artralgia incapacitante. A identificação desse grupo (pacientes do sexo feminino e de faixa etária entre 50 e 69 anos) pode ser de grande valia para a prevenção da evolução mórbida dessa arbovirose, sabendo que tais pacientes necessitam de cuidados especiais e acompanhamento clínico mais rigoroso. Este estudo fomentou a busca de informações sobre a relação entre o desenvolvimento das sequelas do vírus Chikungunya e os pacientes já com predisposição a desenvolver doenças reumatológicas, as quais, em sua maioria, também acometem mais mulheres do que homens. Também há dúvidas sobre o fato de a detecção de uma velocidade de hemossedimentação elevada durante a fase aguda da doença poder determinar maior chance de ocorrência das fases subaguda e crônica. A partir deste estudo, também devem ser buscados meios de prevenir as sequelas nos pacientes de maior risco.

REFERÊNCIAS

1. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Chikungunya: manejo clínico [Internet]. Brasília: MS; 2017. [citado 2016 Jun 21]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/25/chikungunya-novo-protocolo.pdf>
2. Donalísio MR, Freitas AR. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(1):283-5.
3. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med* [Internet]. 2008 [cited 2016 jun 21];5(3):e60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267812/pdf/pmed.0050060.pdf>
4. Kelvin AA, Banner D, Silvi G, Moro ML, Spataro N, Gaibani P, et al. Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 [cited 2017 jun 21]; 5(8):e1279. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156690/pdf/pntd.0001279.pdf>
5. Nayak TK, Mamidi P, Kumar A, Singh LP, Sahoo SS, Chattopadhyay S, et al. Regulation of viral replication, apoptosis and pro-inflammatory responses by 17-AAG during Chikungunya virus infection in macrophages. *Viruses*. 2017;9(1):E3.
6. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Grand RL, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 19]; 6(3):e1446. Available from: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0001446&type=printable>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil [Internet]. Brasília: MS; 2014. [citado 2016 Nov 21]. Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungchik_brasil.pdf

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 16, 2016. *Bol. Epidemiol.* [Internet]. 2016 [citado 2017 abr 22]; 47(20). Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/17/2016-016---Dengue-SE16-publica----o.pdf>
9. IBGE. Diretoria de pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1 de julho de 2015 [Internet]. Brasília (DF): IBGE; 2015. [citado 2016 jun 21]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2015/estimativa_dou_2015_20150915.pdf
10. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on reunion Island, SouthWest Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013[cited 2015 out 21];7(1):e2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547841/pdf/pntd.0002004.pdf>
11. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015[cited 2016 apr 21];9(3):e0003603. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356515/pdf/pntd.0003603.pdf>
12. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2009; 3(3):e389. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647734/pdf/pntd.0000389.pdf>
13. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):469-75.
14. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):942-8.
15. Machado GP, Barreto SM, Passos VM, Lima-Costa MF. Projeto Bambuí: prevalência de sintomas articulares crônicos em idosos. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50(4):367-72.
16. Chow A, Her Z, Ong EK, Chen JM, Dimatac F, Kwek DJ, et al. Persistent arthralgia induced by chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis.* 2011;203(2):149-57.
17. Castro AP, Lima RA, Nascimento JS. Chikungunya: vision of the pain clinician. *Rev Dor.* 2016;17(4):299-302.
18. Maek-a-nantawatand W, Silachamroon U. Presence of autoimmune antibody in chikungunya infection. *Case Rep Med* [Internet]. 2009[cited 2016 jun 21];2009:id840183. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2009/840183/>
19. Souza LJ, Rocha NS, Campos TF, Silva FS, Souza LA. Velocidade de hemossedimentação na dengue: rastreo e prognóstico. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:309-12.