



*Artigo*  
*Article*

**ANÁLISE DA CARGA VIRAL E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM  
PACIENTES ACOMETIDOS POR DOENÇAS REUMATOLÓGICAS  
CRÔNICAS DECORRENTES DA INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA  
VÍRUS**

ANALYSIS OF VIRAL LOAD AND INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS AFFECTED  
BY CHRONIC RHEUMATOLOGICAL DISEASES ARISING FROM CHIKUNGUNYA VIRUS  
INFECTION

Lucas Lincoln Araújo<sup>1</sup>  
Arthur Hipólito Pereira Leite<sup>2</sup>

**RESUMO:** O presente trabalho tem como objetivo principal realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais complicações reumáticas causadas pelo chikungunya vírus e seus achados moleculares. A metodologia consiste em uma revisão de literatura pelo banco de dado do PubMed com as palavras-chave: chikungunya, rheumatic disease, e inflammatory cytokine, utilizando artigos publicados entre 2009 a 2019. Na base de dados PubMed foram encontrados 91 artigos, após análise criteriosa durante a leitura dos trabalhos foram eliminados 61, resultando em 30 publicações que atenderam plenamente aos critérios de inclusão. O presente trabalho mostra que a doença ocasionada pelo CHIKV continua sendo uma preocupação mundial devido apresentar um grande impacto social e severas manifestações clínicas, afetando a qualidade de vida das pessoas, deste modo, é essencial o desenvolvimento de pesquisas que busquem elucidar os fatores envolvidos na cronicidade da doença, proporcionando melhores diagnósticos para promover a saúde da população afetada. **Palavras-Chave:** Chikungunya; Doença Reumática; Citocina Inflamatória.

<sup>1</sup> Biomédico. Especialista em Hematologia Clínica. Centro Universitário de Patos – UNIFIP – E-mail: [lucaslincolnarj@gmail.com](mailto:lucaslincolnarj@gmail.com)

<sup>2</sup> Biomédico. Doutor em Biotecnologia. Centro Universitário de Patos – UNIFIP – E-mail: [hipolitoleitte@gmail.com](mailto:hipolitoleitte@gmail.com)

**ABSTRACT:** The present work has as main objective carrying out a bibliographic survey about the main rheumatic complications caused by the virus and its molecular findings. The methodology consists of a review of the literature by the PubMed database with the keywords: chikungunya, rheumatic disease, and inflammatory cytokine, using articles published between 2009 and 2019. In the PubMed database, 91 articles were found, after careful analysis during the reading of the works, 61 were eliminated, resulting in 30 publications that fully met the inclusion criteria. The present study shows that the CHIKV disease continues to be a worldwide concern because it has a great social impact and severe clinical manifestations, affecting the quality of life of the people, so it is essential to develop research that seeks to elucidate the factors involved in the chronicity of the disease, providing better diagnoses to promote the health of the affected population. **Keywords:** Chikungunya; Rheumatic Disease; Inflammatory Cytokine.

## INTRODUÇÃO

Chikungunya é uma doença febril originada pelo vírus chikungunya (CHIKV), que é um arbovírus pertencente ao gênero Alphavirus da família Togaviridae (Swaroop, Jain, Kumhar, Parihar & Jain, 2007). Há pouco tempo uma grande quantidade de pessoas do mundo, inclusive profissionais da saúde, não possuíam discernimento a respeito do CHIKV por este manifestar um discreto número de casos constatados em viajantes da América do Norte e Europa, revelando um escasso interesse da comunidade médica global e nenhuma atenção de países desenvolvidos. Contudo, os constantes surtos que alcançaram o leste da África, as ilhas do oeste e do leste do Oceano Índico e a Índia, acompanhados de uma propagação para a Oceania, Europa e as Américas evidenciaram a capacidade desse vírus surgir como um relevante patógeno para a humanidade, desta forma, a febre chikungunya se transformou em uma legítima preocupação mundial à saúde (Santos, Wigg, Robaina & Costa, 2015).

Os mosquitos do gênero *Aedes* se apresentam como principais vetores, dos quais, o mais habitual é o *Aedes aegypti*, mundialmente conhecido pela transmissão da dengue, ainda que a transmissão pelos mosquitos *Culex annulirostris*, *Mansonia uniformis* e anofelinos também tenha sido relatada (Swaroop et al., 2007; Santos et al., 2015). O *Aedes albopictus* se apresenta como principal vetor no Oceano Índico e Europa, exacerbando a transmissão da doença por ser um vetor extremamente resistente e prosperar em áreas urbanas e rurais, além disso, uma mutação associada a uma substituição de aminoácidos na glicoproteína envolvida (E1-A226V) concedeu ao vírus uma melhor adaptação a esse vetor, evoluindo sua predisposição de transmitir e disseminar o vírus (Swaroop et al., 2007; Santos et al., 2015; Cunha & Trinta, 2017).

São identificados três genótipos virais de chikungunya, que, historicamente, apareceram em diferentes regiões geográficas das quais eles são nomeados: genótipo da África Ocidental, genótipo sul-africano do centro-leste (ECSA) e genótipo asiático (Weaver & Forrester, 2015). O vírus dispõe de dois ciclos de transmissão, o ciclo silvestre e o ciclo urbano. O ciclo silvestre abrange a transmissão viral entre mosquitos silvestres e primatas não humanos, como macacos e, até certo ponto, roedores. Enquanto no ciclo urbano, a transmissão realiza-se essencialmente entre mosquitos e seres humanos que vivem em cidades e espaços urbanos (Ali & Dasti, 2018; Mayer, Tesh & Vasilakis, 2017). Nas regiões rurais, surtos humanos ocorrem com menor frequência e dependem de condições ambientais, como aumento da precipitação, que amplia a densidade de mosquitos silvestres (Higgs & Vanlandingham, 2015; Diallo, Thonnon, Traore-lamizana & Fontenille, 1999).

A febre chikungunya pode causar infecção aguda, subaguda e crônica, apresentando como sinal e sintoma típico dores severas nas articulações, que podem afligir todo o corpo, principalmente as articulações distais (Van Aalst, Nelen, Goorhuis, Stijnis & Grobusch, 2017; Patel et al., 2016). Outros sintomas relatados por pacientes acometidos por chikungunya são erupção cutânea, dor muscular, fadiga, dor de cabeça e náuseas. Entretanto, complicações gastrointestinais, cardíacas e neurológicas são relatadas com menos frequência (Ali & Dasti, 2018).

Febre de alto grau e dores nas articulações estão associadas à fase aguda da infecção, evidenciada por viremia e forte resposta antiviral (Ng et al., 2009). A patogênese da transição para a artrite crônica, em alguns, mas não em todos os pacientes, é menos clara, visto que, a artrite causada por chikungunya se assemelha clinicamente à artrite reumatoide (AR) e a duração e o espectro clínico também são altamente variáveis (Amaral & Schoen, 2017; Amaral & Schoen, 2018; Miner et al., 2015). As consequências a longo prazo incluem artralgia, artrite, depressão, alopecia, fadiga, perturbação do humor, distúrbios do sono, cefaleia, dificuldades auditivas, memória prejudicada, visões turvas, lesões/erupções cutâneas e complicações digestivas (Van Aalst et al., 2017). Diante do exposto esse trabalho visa realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais complicações reumatológicas causadas pelo chikungunya vírus e seus achados moleculares.

## **METODOLOGIA**

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que compreende cinco etapas bem delimitadas: delimitação do tema, definição de critérios para inclusão e exclusão de estudos, a categorização de estudos, avaliação de estudos selecionados para análise, interpretação dos resultados, apresentação da revisão. Exaltamos a doença transmitida pelo vírus estudado, em seguida, falamos sobre os vetores e as manifestações clínicas envolvidas com a doença e, por fim, abordamos os principais achados moleculares e estudos relacionados ao tema.

Com base nessas etapas, inicialmente foi definido o tema, análise da carga viral e citocinas inflamatórias em pacientes acometidos por doenças reumatológicas crônicas decorrentes da infecção por chikungunya vírus, onde foram selecionados os estudos na base periódica PubMed, contendo no título as três palavras-chave “chikungunya, rheumatic disease, inflammatory cytokine”, com estudos publicados em inglês, compreendidos no intervalo de 2009 a 2019 e foram excluídos os estudos tipo revisão bibliográfica. A coleta de dados foi feita através da leitura dos estudos, selecionando os dados de interesse, que foram discutidos e analisados.

## **RESULTADOS**

Na base de dados PubMed foram encontrados 91 artigos, após análise criteriosa durante a leitura dos trabalhos foram eliminados 61, resultando em 30 publicações que atenderam plenamente aos critérios de inclusão.

A tabela a seguir apresenta os dados observados nos principais estudos selecionados, através do PubMed, tais como autores, ano de publicação, título do trabalho, objetivos e principais resultados. Observa-se também que os estudos estiveram

distribuídos por todo o período, mas priorizamos os que compreendem o período de 2009 a 2019.

**Tabela 1.** Caracterização dos estudos incluídos no estudo.

Autores	Ano	Título	Objetivo	Principais Resultados
Bedoui Y.; Giry C.; Jaffar-Bandjee M. C.; Selambarom J.; Guiraud P.; Gasque P.	2018	Droga imunomoduladora metotrexato usada para tratar pacientes com reumatismo inflamatório crônico pós-chikungunya não prejudica as respostas antivirais sinoviais e reparo ósseo.	Desenvolver um modelo in vitro para verificar se o Metotrexato pode ou não afetar as respostas imunes, inflamatórias e osteoclastogênicas inatas dos fibroblastos sinoviais.	O Tratamento com Metotrexato sozinho ou combinado com PIC não afetou a expressão de todas as três citocinas osteoclastogênicas testadas. O MTX sozinho não aumentou a capacidade do CHIKV de infectar e replicar em fibroblastos sinoviais humanos.
Chen W.; Foo S. S.; Li R. W.; Smith P. N.; Mahalingam S.	2014	Osteoblastos de pacientes com osteoartrite mostram suscetibilidade aumentada à infecção pelo vírus do rio ross associada a respostas tardias do interferon tipo I.	Investigar a suscetibilidade de osteoblastos de pacientes com osteoartrite à infecção por vírus do rio ross (RRV) e dissecar os mecanismos imunes extraídos da infecção.	A suscetibilidade aumentada dos OBs humanos da osteoartrite à RRV foi associada a um aumento mais pronunciado da razão RANKL/OPG e à expressão de fatores osteotrópicos (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e CCL2) em comparação com os hOBs saudáveis infectados por RRV.
Chopra A.; Saluja M.; Venugopalan A.	2014	Eficácia da resposta à cloroquina e à citocina inflamatória em pacientes com dor musculoesquelética persistente precoce e artrite após a infecção pelo vírus <i>chikungunya</i> .	Avaliar se a cloroquina (CQ) é mais eficaz que o meloxicam para o tratamento da dor musculoesquelética precoce e artrite após infecção aguda por <i>chikungunya</i> vírus	Não houve diferenças significativas de eficácia entre o grupo meloxicam e o grupo CQ. Os doentes melhoraram significativamente e os níveis de citocina permaneceram várias vezes aumentados.
Rulli N. E.; Guglielmotti A.; Mangano G.; Rolph M. S.; Apicella C.; Zaid A.; Suhrbier A.; Mahalingam S.	2009	Melhora da artrite induzida por alphavirus e miosite em um modelo de rato por tratamento com Bindarit, um inibidor de proteínas quimiotáticas de monócitos.	Determinar se o Bindarit, um inibidor da síntese de proteína quimiotática de monócitos (MCP), poderia melhorar a doença reumática induzida por alphavirus em camundongos.	Camundongos infectados por RRV tratados com Bindarit desenvolveram doença leve e reduziram substancialmente a destruição tecidual e o recrutamento de células inflamatórias em comparação com camundongos infectados não tratados com RRV. A carga viral nos tecidos não foi afetada pelo tratamento com Bindarit.
Rulli N. E.; Rolph M. S.; Srikiatkachorn A.; Anantapreecha S.; Guglielmotti A.; Mahalingam S.	2011	Proteção contra artrite e miosite em um modelo de camundongo da doença aguda do vírus <i>chikungunya</i> por bindarit, um inibidor da síntese de proteína quimiotática de monócitos-1.	Testar a eficácia de uma droga anti-inflamatória de molécula pequena, Bindarit, no modelo de camundongo da doença do CHIKV.	Camundongos tratados com Bindarit foram protegidos da inflamação de tecidos musculares articulares e esqueléticos após infecção por CHIKV.

Taylor A.; Sheng K. C.; Herrero L. J.; Chen W.; Rulli N. E.; Mahalingam S.	2013	Tratamento com metotrexato provoca início precoce da doença em um modelo de camundongo da doença inflamatória induzida pelo vírus do rio ross através do aumento da produção de monócitos.	Analisar o efeito do metotrexato na doença do vírus do rio ross.	O tratamento com metotrexato da doença aguda do vírus do rio ross em camundongos não oferece nenhum benefício terapêutico e sublinha a importância de monócitos inflamatórios em artrites induzidas por alfavírus.
Chen W.; Foo S. S.; Rulli N. E.; Taylor A.; Sheng K. C.; Herrero L. J.; Herring B. L.; Lidbury B. A.; Li R. W.; Walsh N. C.; Sims N. A.; Smith P. N.; Mahalingam S.	2014	A infecção alfavírica artritogênica perturba a função dos osteoblastos e desencadeia a perda óssea patológica.	Investigar a suscetibilidade e resposta de osteoblastos primários humanos (hOBs) ao vírus do rio ross e o impacto da infecção do vírus do rio ross no osso.	A infecção por RRV de hOBs resultou em aumento de IL-6, IL-1 $\beta$ e CCL2, juntamente com uma relação elevada de RANKL/OPG. A infecção por esse alfavírus resultou em perda óssea em um modelo de camundongo ( <i>murinae</i> ).
Couderc T.; Gangneux N.; Chrétien F.; Caro V.; Le Luong T.; Ducloux B.; Tolou H.; Lecuit M.; Grandadam M.	2012	Infecção de enxertos de córnea pelo vírus chikungunya.	Investigar se o CHIKV é transmissível via enxertos de córnea.	O RNA do CHIKV foi detectado nas bordas corneio-esclerais de 4 pacientes: 1 era virêmico, 2 eram virêmicos e IgM positivo e 1 era IgM positivo. O CHIKV infeccioso foi isolado de todas as amostras positivas para qRT-PCR e os antígenos foram detectados nas amostras da córnea e esclera, íris, corpo ciliar e músculos oculomotores.
Gardner J.; Anraku I.; Le T. T.; Larcher T.; Major L.; Roques P.; Schroder W. A.; Higgs S.; Suhrbier A.	2010	Artrite por vírus Chikungunya em camundongos adultos de tipo selvagem.	Descrever um novo modelo de camundongo adulto do tipo selvagem de artrite por vírus chikungunya.	A infecção de camundongos C57BL/6 adultos com isolados do CHIKV na Ásia e na Ilha da Reunião resultou em replicação do vírus e doença reumática.
Gérardin P.; Fianu A.; Michault A.; Mussard C.; Boussaïd K.; Rollot O.; Grivard P.; Kassab S.; Bouquillard E.; Borgherini G.; Gaüzère B.-A.; Malvy D.; Bréart G.; Favier F.	2013	Preditores do reumatismo Chikungunya: um estudo prognóstico auxiliar ao estudo do grupo da TELECHIK.	Pesquisar os determinantes da dor musculoesquelética reumática (RMSP) prolongado ou recidivante indicativo de reumatismo do CHIKV (CHIK-R).	Os títulos de IgG específico para CHIKV foram positivamente correlacionados com a idade, sexo feminino e a gravidade dos sintomas reumáticos iniciais.
Goupil B. A.; McNulty M. A.; Martin M. J.; McCracken M. K.; Christofferson R. C.; Mores C. N.	2016	Novas lesões de ossos e articulações associadas à infecção pelo vírus chikungunya em dois modelos de doença em rato: novas perspectivas sobre a patogênese da doença.	Demonstrar, descrever e avaliar os achados patológicos em cartilagem articular e osso associados à infecção por CHIKV.	Camundongos C57BL/6J apresentaram periostite (91%) e focos de cartilagem de necrose (50% dos camundongos com 21 DPI). Camundongos IRF 3/7-/- a 5 DPI incluíram regiões focais de necrose de cartilagem (20%), necrose periosteal (66%) e necrose de medula óssea isquêmica multifocal (100%).
Gunn B. M.; Morrison T. E.; Whitmore A. C.; Blevins L. K.; Hueston L.; Fraser R. J.; Herrero L. J.; Ramirez R.; Smith P. N.; Mahalingam S.; Heise M. T.	2012	Lectina de ligação de manose é necessária para artrite/miosite induzida por alphavirus.	Avaliar melhor o papel do sistema complemento do hospedeiro na patogênese da doença inflamatória induzida por alfavírus.	Ratos deficientes nas vias clássica e alternativa desenvolveram doença grave e ratos deficientes em ambos os genes da MBL (MBLKO) foram resistentes à doença, sugerindo que a MBL desempenha um papel importante na doença induzida.

Henß L.; Beck S.; Weidner T.; Biedenkopf N.; Sliva K.; Weber C.; Becker S.; Schnierle B. S.	2016	A suramina é um potente inibidor da entrada de células pelo vírus chikungunya e ebola.	Testar a atividade da suramina durante a infecção pelo vírus CHIKV ou Ebola.	A suramina inibiu eficientemente a transferência gênica mediada pelo envelope do vírus CHIKV e Ebola, enquanto os vetores pseudotipados da proteína G do vírus da estomatite vesicular foram apenas marginalmente afetados. Também inibiu a replicação do vírus selvagem do tipo CHIKV e Ebola in vitro.
Ho Y.-J.; Wang Y.-M.; Lu J.-W.; Wu T.-Y.; Lin L.-I.; Kuo S.-C.; Lin C.-C.	2015	Suramina inibe entrada e transmissão do vírus chikungunya.	Investigar o efeito antiviral da suramina na infecção pelo CHIKV e elucidar o mecanismo molecular subjacente à inibição.	A suramina inibiu a progressão precoce da infecção pelo CHIKV. Os resultados de uma simulação de acoplamento molecular indicam que a suramina pode incorporar a cavidade do heterodímero E1/E2 para interferir em sua função.
Hoarau J. J.; Jaffar Bandjee M. C.; Krejbich Trotot P.; Das T.; et al	2010	Inflamação crônica persistente e infecção por Alphavirus artritogênico de chikungunya, apesar de uma resposta imune robusta do hospedeiro.	Abordar a patogênese do CHIKV através de um estudo de grupo prospectivo de 49 pacientes hospitalizados da Ilha da Reunião.	A resposta imune antiviral testemunhada por níveis elevados de IFN- $\alpha$ , RNAm em célula sanguínea mononuclear periférica (PBMC) e IL-12 circulante persistiu durante meses apenas no grupo crônico.
Kam Y. W.; Lee W. W.; Simarmata D.; Harjanto S.; Teng T. S.; Tolou H.; Chow A.; Lin R. T.; Leo Y. S.; Rénia L.; Ng L. F.	2012	Análise longitudinal da resposta do anticorpo humano à infecção pelo vírus chikungunya: implicações para o sorodiagnóstico e desenvolvimento de vacinas.	Investigar a especificidade dos anticorpos anti-CHIKV induzidos por infecção primária em humanos.	A glicoproteína E2 é o principal alvo para a resposta do anticorpo anti-CHIKV durante todo o curso da doença (desde a fase de convalescença até à fase de recuperação). Uma região chave dentro da glicoproteína E2 (terminal N da glicoproteína E2 proximal a um local de clivagem de furina E2/E3) demonstrou uma resposta soropositiva de longa duração.
Kuo S.-C.; Wang Y.-M.; Ho Y.-J.; Chang T.-Y.; Lai Z.-Z.; Tsui P.-Y.; Wu T.-Y.; Lin C.-C.	2016	Tratamento com suramina reduz a patogênese da chikungunya em camundongos.	Determinar se o tratamento com suramina poderia melhorar a artrite induzida por CHIKV em um modelo de camundongos C57BL/6.	O tratamento com suramina diminuiu substancialmente as cargas virais e também melhorou significativamente as lesões agudas nos pés de camundongos.
Labadie K.; Larcher T.; Joubert C.; Mannioui A.; Delache B.; Brochard P.; Guigand L.; Dubreil L.; Lebon P.; Bernard V.; Lamballerie X.; Suhrbier A.; Cherel Y.; Le Grand R.; Roques P.	2010	A doença de chikungunya em primatas não humanos envolve persistência viral a longo prazo em macrófagos.	Descrever o que acreditamos ser um novo modelo para infecção por CHIKV em macacos cynomolgus adultos e imunocompetentes.	Nos macacos, foi observada uma infecção a longo prazo pelo CHIKV nas articulações, músculos, órgãos linfóides e fígado. Além disso, o estudo identificou macrófagos como os principais reservatórios celulares durante os últimos estágios da infecção pelo CHIKV in vivo.
Lum F.-M.; Teo T.-H.; Lee W. W.; Kam Y.-W.; Rénia L.; Ng L. F.	2013	Um papel essencial dos anticorpos no controle da infecção pelo vírus chikungunya.	Investigar as infecções por CHIKV em camundongos deficientes em células B ( $\mu$ MT) para definir claramente o papel das células B na imunidade anti-CHIKV.	A viremia em camundongos $\mu$ MT infectados com CHIKV persistiu por mais de um ano, indicando um papel direto das células B na mediação da depuração de CHIKV e anticorpos naturais pré-existentes no soro de camundongos de tipo selvagem normais reconheceram o CHIKV e foi capaz de inibir parcialmente o vírus.

Morrison T. E.; Oko L.; Montgomery S. A.; Whitmore A. C.; Lotstein A. R.; Gunn B. M.; Elmore S. A.; Heise M. T.	2011	Um modelo de camundongo de doença inflamatória musculoesquelética induzida por vírus chikungunya.	Investigar a patogênese do CHIKV em camundongos C57BL / 6J usando clones biológicos e moleculares do CHIKV isolados de soro humano (CHIKV SL15649).	A análise histológica dos membros posteriores revelou miosite necrosante grave, artrite inflamatória mista, tenossinovite ativa crônica e vasculite multifocal.
Ng L. F. P.; Chow A.; Sun Y.-J.; Kwek D. J. C.; Lim P.-L.; Dimatatac F.; Ng L.-C.; Ooi E.-E.; Choo K.-H.; Her Z.; Kourilsky P.; Leo Y.-S.	2009	IL-1b, IL-6 e RANTES como biomarcadores da gravidade do chikungunya.	Estabelecer biomarcadores associados à infecção e/ou gravidade da doença.	Níveis de 8 citocinas plasmáticas e 4 fatores de crescimento foram significativamente elevados. A análise estatística mostrou que um aumento na IL-1b, IL-6 e uma diminuição na RANTES foram associados com gravidade da doença.
Noret M.; Herrero L.; Rulli N.; Rolph M.; Smith P. N.; Li R. W.; Roques P.; Gras G.; Mahalingam S.	2012	Expressão de Interleucina 6, RANKL e Osteoprotegerina por osteoblastos humanos infectados por vírus chikungunya.	Determinar se os osteoblastos podem estar envolvidos em síndromes reumáticas crônicas induzidas por CHIKV.	Osteoblastos são suscetíveis à infecção pelo CHIKV e podem contribuir, além dos macrófagos, para a persistência viral na articulação. A infecção induziu a expressão de IL-6 e RANKL em culturas de osteoblastos com uma cinética muito semelhante à da replicação viral.
Patel P.; Abd El Wahed A.; Faye O.; Prüger P.; Kaiser M.; Thaloengsook S.; Ubol S.; et al	2016	Um ensaio de amplificação de polimerase de recombinase transcrita para implantação reversa no campo para detecção rápida do vírus chikungunya.	Desenvolver e avaliar um ensaio de amplificação por polimerase de recombinase por transcrição reversa (RT-RPA) como ferramenta de diagnóstico de ponto-de-atendimento (POC) para detecção rápida de CHIKV.	Não foi detectada reatividade cruzada com outros alfavírus e arbovírus exceto o vírus O'nyong'nyong. Setenta e oito amostras foram rastreadas tanto por RT-RPA quanto RT-PCR em tempo real. A sensibilidade e a especificidade do ensaio CHIKV RT-RPA foram determinadas em 100%.
Petitdemange C.; Wauquier N.; Devilliers H.; Yssel H.; Mombo I.; Caron M.; Nkoghé D.; Debré P.; Leroy E.; Vieillard V.	2016	Análise longitudinal de células killer naturais em pacientes infectados com vírus da dengue em comparação com chikungunya e pacientes infectados com vírus da chikungunya/dengue.	Explorar o repertório de células NK em pacientes infectados com DENV-2, em comparação com pacientes infectados por CHIKV e pacientes co-infectados com CHIKV/DENV-2.	Ambos os arbovírus induziram dois sinais diferentes de respostas de células NK, com o CHIKV mais associado à diferenciação terminal e o DENV-2 com KIRs inibitórios. A produção intracelular de IFN- $\gamma$ pelas células NK é fortemente estimulada na infecção aguda pelo DENV-2.
Prince H. E.; Seaton B. L.; Matud J. L.; Batterman H. J.	2015	Testes de RNA e anticorpos de vírus chikungunya em um laboratório nacional de referência desde o surgimento do vírus chikungunya nas Américas	Caracterizar a relação entre títulos de anticorpos e detecção de RNA e estimar a persistência de IgM.	A detecção de RNA é mais sensível que a detecção de anticorpos no início da infecção pelo CHIKV. Na ausência de resultados de RNA, o título de IgG das amostras positivas para IgM pode ser um substituto útil para viremia e o CHIKV IgM persiste por aproximadamente 4 meses após o início dos sintomas.
Schilte C.; Couderc T.; Chretien F.; Sourisseau M.; Gangneux N.; et al	2010	IFN tipo I controla o vírus chikungunya através de sua ação em células não hematopoéticas	Estudar o papel do interferon tipo I (IFN) na patogênese do CHIKV.	O CHIKV não estimula diretamente a produção de IFN tipo I nas células do sistema imunológico. As células não hematopoéticas infectadas detectam o RNA viral de uma forma dependente do Cardif e participam no controle da infecção através da sua produção de IFN tipo I.

Teo T. H.; Her Z.; Tan J. J.; Lum F. M.; Lee W. W.; Chan Y. H.; Ong R. Y.; Kam Y. W.; Leparco-Goffart I.; Gallian P.; Rénia L.; de Lamballerie X.; Ng L. F.	2015	Isolados do Vírus Chikungunya do Caribe e da Reunião diferem na sua capacidade de induzir respostas de células Th1 e NK pró-inflamatórias e patologia articular aguda.	Caracterizar e comparar com o isolado LR2006 OPY1 de La Réunion, a capacidade replicativa do isolado CHIKV CNR20235 da Ásia-Caribe, e a resposta do hospedeiro que ele induz ao adotar uma abordagem sistemática.	Patologia articular reduzida durante a fase aguda inicial da infecção por CNR20235 foi associada a uma resposta Th1 pró-inflamatória mais fraca e atividade das células NK. O papel patológico das células NK reduziu a patologia da articulação em LR2006 OPY1.
Torres J. R.; Falleiros-Arlant L. H.; Dueñas L.; Pleitez-Navarrete J.; Salgado D. M.; Castillo J. B.	2016	Complicações congênitas e perinatais da febre chikungunya: uma experiência latino-americana.	Coletar e analisar dados epidemiológicos e clínicos sobre infecções maternas e neonatais.	Manifestações clínicas comuns incluíram febre, irritabilidade, erupção cutânea, síndrome de hiperalgesia, edema difuso do membro, meningoencefalite e dermatite bolhosa. Complicações graves incluíram meningoencefalite, miocardite, convulsões e insuficiência respiratória aguda.
Teo T. H.; Lum F. M.; Claser C.; Lulla V.; Lulla A.; Merits A.; Rénia L.; Ng L. F.	2013	Papel patogênico das células t CD4+ durante a infecção pelo vírus chikungunya em ratos.	Avaliar o papel das células T na infecção primária por CHIKV, replicação e disseminação do vírus, bem como na mediação da gravidade da doença em ratos.	As células T CD4+ específicas para o CHIKV são essenciais para o desenvolvimento do inchaço das articulações, sem qualquer efeito na replicação e disseminação do vírus. A infecção em ratos IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup> demonstrou que as células T CD4+ patogênicas não medeiam a inflamação através de uma via mediada por IFN- $\gamma$ .
Venugopalan A.; Ghorpade R. P.; Chopra A.	2014	Citocinas em chikungunya aguda.	Desvendar algumas das correlações patológicas imunológicas e padrões de regulação positiva de citocinas.	IFN-a, IFN-b, IFN-y, CXCL10 / IP-10 e IL-1b mostraram intensa resposta na fase aguda precoce. As citocinas TNF-a, MCP-1, IL-4, IL-6 e IL-10 ficaram elevadas em fase sintomática prolongada e em indivíduos recuperados.

## DISCUSSÃO

Com o intuito de compreender esse estudo, foram analisados os resultados de alguns autores, o que nos levou a entender os resultados alcançados, mostrando que o chikungunya vírus e as manifestações clínicas resultantes da doença ainda continuam sendo estudadas para elucidar muitos mecanismos envolvidos no processo de infecção viral devido ser um problema de saúde recente. Nos estudos analisados, alguns autores, usaram drogas como o metotrexato, cloroquina, meloxicam, bindarit e suramina para tratamento e experimentos envolvendo o CHIKV.

De acordo com BEDOUI et al. (2018) e TAYLOR et al. (2013), o metotrexato sozinho ou combinado com PIC não afetou a expressão de todas as três citocinas osteoclastogênicas testadas e não aumentou a capacidade do CHIKV de infectar e replicar em fibroblastos sinoviais humanos. Na doença aguda do vírus do rio ross (RRV), que é um pequeno Alphavirus de RNA de cadeia simples encapsulado, endêmico da Austrália, Papua Nova Guiné e outras ilhas do Pacífico Sul, em camundongos, o tratamento com metotrexato não oferece nenhum benefício terapêutico e sublinha a importância de monócitos inflamatórios em artrites induzidas por alfavírus.



CHOPRA et al. (2014) evidenciaram que não houve diferenças significativas de eficácia entre o grupo meloxicam e o grupo Cloroquina. Os doentes melhoraram significativamente e os níveis de citocina permaneceram várias vezes aumentados. Já com relação ao uso do Bindarit, RULLI et al. (2011) e RULLI et al. (2009) evidenciaram que camundongos infectados por RRV tratados com Bindarit desenvolveram doença leve e reduziram substancialmente a destruição tecidual e o recrutamento de células inflamatórias em comparação com camundongos infectados não tratados com RRV e a carga viral nos tecidos não foi afetada pelo tratamento com Bindarit. Já em camundongos infectados por CHIKV, o tratamento com Bindarit protegeu da inflamação de tecidos musculares articulares e esqueléticos.

HENB et al. (2016), HO et al. (2015) e KUO et al. (2016) usaram a suramina e evidenciaram que a droga inibiu eficientemente a transferência gênica mediada pelo envelope do vírus CHIKV e Ebola, enquanto os vetores pseudotipados da proteína G do vírus da estomatite vesicular foram apenas marginalmente afetados. Também inibiu a replicação do vírus selvagem do tipo CHIKV e Ebola in vitro, além disso, os resultados de uma simulação de acoplamento molecular indicam que a suramina pode incorporar a cavidade do heterodímero E1/E2 para interferir em sua função. Já com camundongos, o tratamento com suramina diminuiu substancialmente as cargas virais e também melhorou significativamente as lesões agudas nos pés.

Quanto a achados moleculares, CHEN et al. (2014) verificaram que a suscetibilidade aumentada dos osteoblastos humanos da osteoartrite à RRV foi associada a um aumento mais pronunciado da razão RANKL/OPG e à expressão de fatores osteotrópicos (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e CCL2) em comparação com os osteoblastos humanos saudáveis infectados por RRV.

Já com camundongos a infecção por RRV de hOBs resultou em aumento de IL-6, IL-1 $\beta$  e CCL2, juntamente com uma relação elevada de RANKL/OPG. Também relataram que a infecção por esse alfavírus resulta em perda óssea em um modelo de camundongo (*murinae*) de RRV estabelecido. Ainda a respeito da infecção em osteoblastos, NORET et al. (2012) evidenciaram que osteoblastos são suscetíveis à infecção pelo CHIKV e podem contribuir, além dos macrófagos, para a persistência viral na articulação, além disso, a infecção induziu a expressão de IL-6 e RANKL em culturas de osteoblastos com uma cinética muito semelhante à da replicação viral.

No estudo das citocinas envolvidas no processo de infecção do CHIKV, NG et al. (2009) e VENUGOPALAN et al. (2014) constataram níveis de 8 citocinas plasmáticas e 4 fatores de crescimento foram significativamente elevados e a análise estatística mostrou que um aumento na IL-1 $\beta$ , IL-6 e uma diminuição na RANTES foram associados com gravidade da doença. Já as citocinas IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , CXCL10 / IP-10 e IL-1 $\beta$  mostraram intensa resposta na fase aguda precoce. As citocinas (particularmente TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-4, IL-6 e IL-10) foram máximas em fase sintomática prolongada e permaneceram elevadas em indivíduos recuperados.

Entretanto Schilte et al. (2010) constataram que o CHIKV não estimula diretamente a produção de IFN tipo I nas células do sistema imunológico. As células não hematopoiéticas infectadas detectam o RNA viral de uma forma dependente do Cardif e participam no controle da infecção através da sua produção de IFN tipo I e Hoarau et al. (2010) verificaram em um estudo com pacientes hospitalizados que a resposta imune antiviral testemunhada por níveis elevados de IFN- $\alpha$ , RNAm em célula sanguínea mononuclear periférica (PBMC) e IL-12 circulante persistiu durante meses apenas no

grupo crônico, constatando que as IL e IFN são as citocinas mais frequentemente encontradas.

O papel patogênico das células T CD4+ durante a infecção pelo vírus chikungunya em ratos também foi estudado por TEO et al. (2013) e foi evidenciado que as células T CD4+ específicas para o CHIKV são essenciais para o desenvolvimento do inchaço das articulações, sem qualquer efeito na replicação e disseminação do vírus. A infecção em ratos IFN- $\gamma$ -/- demonstrou que as células T CD4+ patogênicas não medeiam a inflamação através de uma via mediada por IFN- $\gamma$ .

Dentre os estudos com animais, destacam-se os experimentos com camundongos do tipo selvagem e do tipo C57BL/6J. Gardner et al. (2010) constataram que a infecção de camundongos C57BL/6 adultos com isolados do CHIKV na Ásia e na Ilha da Reunião resultou em replicação do vírus e doença reumática.

Já Goupil et al. (2016) e Morrison et al. (2011) evidenciaram que camundongos C57BL/6 infectados com CHIKV apresentaram periostite e focos de cartilagem de necrose e a análise histológica dos membros posteriores revelou miofasciíte necrosante grave, artrite inflamatória mista, tenossinovite ativa crônica e vasculite multifocal, respectivamente. Outro achado importante foi feito por Lum et al. (2013) que verificaram que a viremia em camundongos  $\mu$ MT infectados com CHIKV persistiu por mais de um ano, indicando um papel direto das células B na mediação da depuração de CHIKV e anticorpos naturais pré-existentes no soro de camundongos de tipo selvagem normais reconheceram o CHIKV e foi capaz de inibir parcialmente o vírus.

Em um experimento com macacos cynomolgus adultos e imunocompetentes, feito por Labadie et al. (2010), foi constatado, que nos macacos, foi observada uma infecção a longo prazo pelo CHIKV nas articulações, músculos, órgãos linfóides e fígado. Além disso, o estudo identificou macrófagos como os principais reservatórios celulares durante os últimos estágios da infecção pelo CHIKV in vivo.

No campo da imunologia, pesquisas feitas por Gérardin et al. (2013) demonstraram que os títulos de IgG específico para CHIKV foram positivamente correlacionados com a idade, sexo feminino e a gravidade dos sintomas reumáticos iniciais. Kam et al. (2012) verificaram que a glicoproteína E2 é o principal alvo para a resposta do anticorpo anti-CHIKV durante todo o curso da doença (desde a fase de convalescença até à fase de recuperação) e que uma região chave dentro da glicoproteína E2 (terminal N da glicoproteína E2 proximal a um local de clivagem de furina E2/E3) demonstrou uma resposta soropositiva de longa duração.

Já Prince et al. (2015) verificaram que a detecção de RNA é mais sensível que a detecção de anticorpos no início da infecção pelo CHIKV. Na ausência de resultados de RNA, o título de IgG das amostras positivas para IgM pode ser um substituto útil para viremia e o CHIKV IgM persiste por aproximadamente 4 meses após o início dos sintomas.

Ainda no campo da imunologia, pesquisas feitas por Petitdemange et al. (2016) evidenciaram que ambos os arbovírus induziram dois sinais diferentes de respostas de células NK, com o CHIKV mais associado à diferenciação terminal e o DENV-2 com KIRs inibitórios e a produção intracelular de IFN- $\gamma$  pelas células NK é fortemente estimulada na infecção aguda pelo DENV-2. Teo et al. (2015) constataram que a patologia articular reduzida durante a fase aguda inicial da infecção por CNR20235 foi associada a uma resposta Th1 pró-inflamatória mais fraca e atividade das células NK. O papel patológico das células NK reduziu a patologia da articulação em LR2006 OPY1.

Já Gunn et al. (2012) procuraram avaliar melhor o papel do sistema complemento do hospedeiro na patogênese da doença inflamatória induzida por alfavírus e constaram, com experimentos com ratos, que ratos deficientes nas vias clássica e alternativa desenvolveram doença grave e ratos deficientes em ambos os genes da MBL (MBLDKO) foram resistentes à doença, sugerindo que a MBL desempenha um papel importante na doença induzida.

Com relação a área laboratorial, Patel et al. (2016) desenvolveram um ensaio de amplificação por polimerase de recombinase por transcrição reversa (RT-RPA) e verificaram três fatores: não foi detectada reatividade cruzada com outros alfavírus e arbovírus exceto o vírus O'nyong'nyong. Setenta e oito amostras foram rastreadas tanto por RT-RPA quanto RT-PCR em tempo real e a sensibilidade e a especificidade do ensaio CHIKV RT-RPA foram determinadas em 100%.

Nesse estudo também foram apresentados experimentos envolvendo enxertos de córnea, no qual COUDERC et al. (2012) utilizaram qRT-PCR e detectaram o RNA do CHIKV nas bordas corneo-esclerais de 4 pacientes: 1 paciente era virêmico, 2 eram virêmicos e IgM positivo e 1 era IgM positivo. O CHIKV infeccioso foi isolado de todas as amostras positivas para qRT-PCR, e os antígenos foram detectados nas amostras da córnea e escleral, na íris, no corpo ciliar e nos músculos oculomotores.

Com relação às complicações congênitas e perinatais da febre chikungunya, TORRES et al. (2016), através de coleta e análise de dados, constataram que as manifestações clínicas mais comuns incluíram febre, irritabilidade, erupção cutânea, síndrome de hiperalgesia, edema difuso do membro, meningoencefalite e dermatite bolhosa, além disso, complicações graves incluíram meningoencefalite, miocardite, convulsões e insuficiência respiratória aguda.

Contudo, a importância dessa revisão está relacionada ao conhecimento geral acerca do chikungunya vírus, suas principais manifestações clínicas e moleculares, levando em consideração que surtos de chikungunya no Brasil foram e ainda são bastante relatados em todo o país, no qual, pacientes infectados pelo vírus desenvolvem e reapercebem doenças reumatológicas graves, afetando criticamente a locomoção.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse estudo mostra que a doença infecciosa ocasionada pelo CHIKV continua sendo relatada mundialmente. Em virtude de todos os dados coletados até hoje, indiscutivelmente, a febre chikungunya se tornou uma preocupação à saúde das pessoas em todo o mundo, não só pela circunstância de ser uma infecção viral assídua, mas também por apresentar grande impacto social. Pessoas acometidas por chikungunya apresentam como sintomas frequentes erupção cutânea, dor muscular, fadiga, dor de cabeça, náuseas e principalmente dores severas nas articulações que afetam a locomoção, incapacitando o trabalho e a produtividade, o que ocasiona uma qualidade de vida desequilibrada.

Outra situação importante a ser discutida é sobre pacientes que progridem para um quadro crônico grave, visto que, esses pacientes podem reapercebem sintomas originados pela infecção viral. À vista disso, é extremamente importante efetuar pesquisas que procuram avaliar fatores que estão envolvidos na cronicidade dessa doença, uma vez que, a realização de estudos e compartilhamento de conteúdo proporcionam uma melhor compreensão mundial sobre a doença infecciosa em questão, sendo esse um começo de

um processo que promove uma melhor qualidade de vida e saúde da população, buscando diminuir efeitos colaterais e diagnósticos cada vez mais precisos.

## REFERÊNCIAS

Swaroop, A., Jain, A., Kumhar, M., Parihar, N., Jain, S. (2007). Chikungunya Fever. *Indian Academy of Clinical Medicine*, 8(2), 164-168.

Santos, N. S. O.; Wigg, M. D.; Robaina, T. F.; Costa, L. J. (2015). *Viroses Multissistêmicas. In: Santos, N. S. O.; Romanos, M. T. V.; Wigg, M. D. Virologia Humana* (3.ed, cap.15, pp. 758-862). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Cunha, R. V.; Trinta, K. S. (2017). Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(8), 523-531.

Weaver, S. C.; Forrester, N. L. (2015). Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Research*. doi:10.1016/j.antiviral.2015.04.016.

Ali, I.; Dasti, J. I. (2018). Chikungunya virus; an emerging arbovirus in Pakistan. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(2), 252-257.

Mayer, S. V.; Tesh, R. B.; Vasilakis, N. (2017). The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Tropica*. doi:10.1016/j.actatropica.2016.11.020.

Higgs, S.; Vanlandingham, D. (2015). Chikungunya virus and its mosquito vectors. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 15(4), 231-240.

Diallo, M.; Thonnon, J.; Traore-lamizana, M.; Fontenille, D. (1999). Vectors of Chikungunya Virus in Senegal: Current Data and Transmission Cycles. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60(2), 281-286.

Van Aalst, M.; Nelen, C. M.; Goorhuis, A.; Stijnis, C.; Grobusch, M. P. (2017). Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. doi:10.1016/j.tmaid.2017.01.004.

Patel, P.; Abd El Wahed, A.; Faye, O.; Prüger, P.; Kaiser, M.; Thaloengsok, S.; Ubol, S.; Sakuntabhai, A.; Leparco-goffart, I.; Hufert, F. T.; Sall, A. A.; Weidmann, M.; Niedrig, M. (2016). A Field-Deployable Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Assay for Rapid Detection of the Chikungunya Virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. doi:10.1371/journal.pntd.0004953.

Ng, L. F. P.; Chow, A.; Sun, Y.-J.; Kwek, D. J. C.; Lim, P.-L.; Dimatatac, F.; Ng, L.-C.; Ooi, E.-E.; Choo, K.-H.; Her, Z.; Kourilsky, P.; Leo, Y.-S. (2009). IL-1b, IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0004261.

Amaral, J. K.; Schoen, R. T. (2017). Management of chikungunya arthritis. *Clinical Rheumatology*, 36(10), 2179-2186.

Amaral, J. K.; Schoen, R. T. (2018). A Case Report of Chikungunya Fever, Rheumatoid Arthritis, and Felty's Syndrome. *Rheumatology and Therapy*. doi:10.1007/s40744-018-0103-9.

Miner, J. J.; Aw-yeang, H.-X; Fox, J. M.; Taffner, S.; Malkova, O. N.; Oh S. T.; Kim, A. H. J.; Diamond, M. S.; Lenschow, D. J.; Yokoyama, W. M. (2015). Brief Report: Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. doi:10.1002/art.39027.

### **Cronologia do Processo Editorial**

*Editorial Process Chronology*

Recebido em: 02/08/2024

Aprovado em: 14/10/2024

Received in: August 02, 2024

Approved in: October 14, 2024