

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ELAINE MATIAS FALCÃO DE MORAIS
LAISA FERREIRA GUEDES
PETRÔNIO FALCÃO DE MORAIS FILHO

**USO CONTÍNUO DE MEDICAMENTOS POR
CONSEQUÊNCIA DA CHIKUNGUNYA**

RECIFE/2023

ELAINE MATIAS FALCÃO DE MORAIS
LAISA FERREIRA GUEDES
PETRÔNIO FALCÃO DE MORAIS FILHO

USO CONTÍNUO DE MEDICAMENTOS POR CONSEQUÊNCIA DA CHIKUNGUNYA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

M827u Morais, Elaine Matias Falcão de.
Uso contínuo de medicamentos por consequência da chikungunya /
Elaine Matias Falcão De Morais; Laisa Ferreira Guedes; Petrônio Falcão
De Morais Filho. - Recife: O Autor, 2023.

25 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Chikungunya. 2. CHIKV. 3. Arboviroses. 4. Cronicidade. 5.
Qualidade de vida. I. Guedes, Laisa Ferreira. II. Morais Filho, Petrônio
Falcão de. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

“A dúvida é o princípio da sabedoria”

(Aristóteles)

AGRADECIMENTOS

À Deus por nos conceder saúde para superarmos todos os desafios durante essa caminhada;

Aos nossos familiares, nosso alicerce, por todo suporte e incentivo durante esses 5 anos de graduação, particularmente no período da pandemia COVID-19, onde enfrentamos momentos difíceis, esse apoio foi fundamental nesse processo de formação profissional;

Aos nossos amigos por perdoarem nossa ausência enquanto nos dedicamos as nossas atividades acadêmicas;

E por fim, aos nossos professores, pelas correções e ensinamentos, e que mesmo durante a pandemia, reinventaram-se, adaptaram-se, gravando em vídeos os conteúdos das disciplinas, nosso muito obrigado a todos.

“Há três caminhos para o fracasso: não ensinar o que se sabe, não praticar o que se ensina e não perguntar o que se ignora.” (São Beda)

RESUMO

A Chikungunya é uma arbovirose da família *Togaviridae*, cujo agente etiológico é transmitido pela picada da fêmea infectada dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo relacionada em maior parte com manifestações reumatológicas. No Brasil, agências responsáveis têm demonstrado preocupação com os recentes dados epidemiológicos adjuntos aos arbovírus em especial a CHIKV, visto que não existe tratamento farmacológico específico. O objetivo do estudo foi identificar os aspectos clínicos de pacientes com o vírus da Chikungunya, analisando as consequências do uso contínuo de medicamentos de acordo com a terapia disponibilizada para o manejo clínico da doença e o surgimento de um novo imunizante para o combate. Essa pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados Eletronic Library (SCIELO). Observou-se que a maioria dos pacientes acometidos pela CHIKV eram sintomáticos, sendo necessário o uso de medicamentos analgésicos para controlar a febre e diminuir as dores, como também o uso de anti-inflamatórios AINEs para os casos que evoluíram para cronicidade da doença. O quadro álgico crônico foi uma das principais queixas dos pacientes, havendo uma maior chance de esses desenvolverem sintomas depressivos por estarem dependendo de terceiros para ajuda-los em atividades cotidianas e juntamente com as dores neuropáticas afetando na qualidade de vida e tendo consequências na baixa eficácia ao tratamento. Um progresso considerado vem sendo alcançado na pesquisa e desenvolvimento da vacina VLA 1553, onde se encontra na fase 3, buscando resultados promissores para o combate do vírus.

Palavras chaves: Chikungunya; CHIKV; Arboviroses; Cronicidade; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Chikungunya is an arbovirus of the *Togaviridae* family, whose etiological agent is transmitted by the bite of infected female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes, being mostly related to rheumatological manifestations. In Brazil, responsible agencies have shown concern with the recent epidemiological data associated with arboviruses, especially CHIKV, since there is no specific pharmacological treatment. The objective of the study was to identify the clinical aspects of patients with the Chikungunya virus, analyzing the consequences of the continuous use of drugs according to the therapy available for the clinical management of the disease and the emergence of a new immunizer to combat it. This research is a qualitative bibliographic review. The literature search was carried out in the following Electronic Library (SCIELO) databases. It was observed that most patients affected by CHIKV were symptomatic, requiring the use of analgesics to control fever and reduce pain, as well as the use of anti-inflammatory NSAIDs for cases that progressed to chronicity of the disease. Chronic pain was one of the main complaints of patients, with a greater chance of developing depressive symptoms because they are depending on third parties to help them in daily activities and together with neuropathic pain, affecting quality of life and having consequences on low efficacy to treatment. Considerable progress has been achieved in the research and development of the VLA 1553 vaccine, which is currently in phase 3, seeking promising results for combating the virus.

Keywords: Chikungunya; Arboviruses; Chronicity; Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mosquitos <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>	19
Figura 2 - Ciclos de infecção silvestre (A) e urbano (B).....	11
Figura 3 - Disseminação da CHIKV no indivíduo saudável.....	12
Figura 4 - Fórmula molecular do Dipirona e Paracetamol.....	22
Figura 5 - Fórmula molecular do Tramadol e Codeína.....	22
Figura 6 - Fórmula molecular do Gabapentina e Prednisona.....	23
Figura 7 - Fórmula molecular do Hidroxicloroquina, Sulfassalazina e Metotrexato.....	23
Figura 8 - Esquema representativo de seleção dos materiais de pesquisa.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fases do ensio clínico.....	24
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Materiais selecionados para os resultados e discussões	28
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti – inflamatórios não esteroides
CHIKV	Chikungunya
COX	Ciclo – oxigenasse
DLP	Doenças ou lesões preexistentes
DM	Diabetes mellitus
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FC	Febre Chikungunya
HAS	Hipertensão arterial crônica
IgM	Imunoglobulina G
IgG	Imunoglobulina M
IFN – γ	Interferon gama
IL - 1β	Interleucina 1 beta
IL1	Interleucina 1
IL3	Interleucina 3
IL6	Interleucina 6
NMDA	N-metyl-D-aspartato
TCD8 – MHC I	Linfócitos TCD8
TCD4 – MHC II	Linfócitos TCD4
TNF – α	Fator de necrose tumoral alfa
RT – PCR	Reação de transcriptase reversa – reação em cadeia polimerase
qRT – PCR	PCR Quantitativo da transcriptase reversa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Etiologia	17
3.2 Epidemiologia	18
3.3 Fisiopatologia	19
3.4 Manifestações Clínicas	20
3.5 Diagnóstico	21
3.6 Tratamento	21
3.6.1 Tratamento Farmacológico	22
3.6.2 Tratamento não farmacológico	24
3.7 Ensaios Clínicos	24
3.7.1 Vacina VLA1553	25
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	37

1 INTRODUÇÃO

A Chikungunya é uma arbovirose da família *Togaviridae*, cujo agente etiológico é transmitido pela picada da fêmea infectada dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo relacionada em maior parte com manifestações reumatológicas e em seu quadro clínico apresenta período de incubação entre dois a seis dias após a picada, os sintomas surgem entre quatro a sete dias após infecção (CLAUDINO *et al.*, 2021).

A Chikungunya apresenta fase aguda subaguda e crônica, onde na primeira fase o indivíduo infectado apresenta febre alta, cefaleia, vômito, mialgia, artralgia, já na fase crônica apresenta problemas articulares que passam do período de tempo da recuperação, onde a poliartralgia se estende por meses e anos interferindo na qualidade do indivíduo, pois estudos apontam que a infecção pela CHIKV pode colaborar com o surgimento de doenças reumáticas ou contribuir para um diagnóstico precoce de artrite reumatoide em pacientes suscetíveis a doença (MORAIS, 2019).

Na fisiopatologia da doença, após o período de incubação se inicia a fase aguda que está relacionada com a viremia, ou seja, a presença do vírus na circulação, iniciando a linha de defesa do organismo chamada de imunidade inata com mecanismos que aumentam os níveis de citocinas pró inflamatórias como a alfa interferon com duração média de sete dias, caso os sintomas persistam inicia-se a fase subaguda onde a febre normalmente desaparece, porém as dores articulares persistem ou são agravadas, se persistirem por mais de três meses o paciente entra na fase crônica, devido a diferentes fatores de risco que podem estar associados (BRASIL, 2017).

Pesquisas mostram que a gravidade da infecção causada pelo CHIKV está diretamente associada com os problemas reumáticos, ou seja, quanto mais severa for a infecção mais riscos desses pacientes desenvolverem problemas como a artrite reumatoide ou artralgia intensa e persistente (MARQUES *et al.*, 2017). A terapia com AINEs deve ser acompanhada por profissionais, uma vez que, as enzimas ciclo-oxigenase (COX1, COX2 e COX3) dão origem as prostaglandinas, que são responsáveis pelos cinco sinais cardinais da inflamação a partir do ácido araquidônico, com isso os AINEs promovem a inibição das prostaglandinas no organismo (DE ANDRADE AOYAMA; DELMÃO, 2021).

O diagnóstico é clínico por ser uma doença epidemiológica, porém para descartar outras possíveis arboviroses como Dengue e Zika um exame laboratorial pode ser realizado como por exemplo de sorologia onde se encontra os anticorpos específicos IgM e IgG (ALVES, 2022). No Brasil, agências responsáveis têm demonstrado preocupação com os recentes dados epidemiológicos adjuntos aos arbovírus em especial a CHIKV, visto que não existe tratamento farmacológico específico disponível ou vacinas para imunização da população, estudos indicam que esta última alternativa é promissora, sendo utilizadas regiões imunogênicas do vírus para produção de um potencial vacina (DINIZ; BARBASTEFANO, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os aspectos clínicos de pacientes com o vírus da Chikungunya, identificando as consequências do uso contínuo de medicamentos e buscar soluções com um novo imunizante para o combate.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os diferentes estágios da doença na fase aguda e crônica;
- Avaliar as possíveis causas para atingir a cronicidade;
- Identificar a terapia utilizada no manejo clínico da doença;
- Desenvolvimento de um imunizante para o combate.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Etiologia

O vírus Chikungunya é arbovírus da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*, onde foi isolado primeiramente na Tanzânia em 1952, sendo seu nome oriundo da língua Makonde que significa “aqueles que se dobram”, devido ao fato de que os indivíduos infectados curvavam seus corpos devido a artralgia e a partir desse surgimento dispersou pelos continentes provocando grandes surtos, devido ao fato de se adaptarem em ambientes distintos disseminando o vírus por todo o mundo (DIAS, 2022).

Os principais vetores que transmitem a CHIKV são o *A. aegypti* e *A. albopictus* onde o primeiro é transmissor também da Dengue e Zika ocorrendo com frequência no perímetro urbano, especialmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste do Brasil, já o segundo possui distribuição mais ampla, ocorrendo em áreas rurais (ÓCEA, 2020) (Figura 1).

Figura 1- Mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*



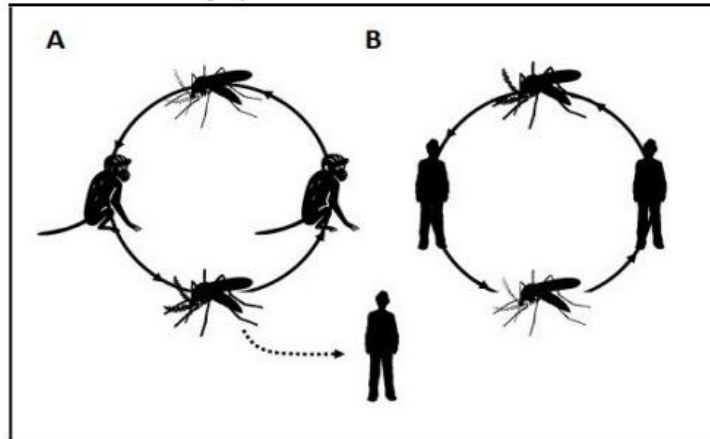
Fonte: (DUTRA, 2019).

A transmissão do CHIKV no ciclo silvestre acomete animais vertebrados como primatas, logo o vírus é transmitido pelo vetor do gênero *Aedes spp.* através do repasto sanguíneo, onde esses animais infectados apresentam apenas viremia, porém não apresentam nenhuma outra manifestação física e caso esse vetor faça um novo repasto sanguíneo em um indivíduo não infectado, este será também contaminado (DIAS, 2019).

Já a transmissão do CHIKV em indivíduos humanos se dá no ciclo urbano pelos *A. aegypti* e *A. albopictus*, onde o vírus se prolifera nesses vetores adaptados ao perímetro urbano, se replicando e alcançando suas glândulas salivares para

realização do repasto sanguíneo e contaminação de um indivíduo não infectado (DIAS, 2019) (Figura 2).

Figura 2 - Ciclos de infecção silvestre (A) e urbano (B). Ciclos de transmissão de arbovírus. Ciclo silvestre (A) e Ciclo urbano (B) com infecção humana.



Fonte: (DIAS, 2019).

3.2 Epidemiologia

No Brasil o vírus da CHIKV teve seu primeiro relato em 2010, devido a indivíduos infectados oriundos da Índia e Indonésia, porém só em 2014 que teve casos de infectados no próprio país, os chamados autóctones, nos estados da Bahia com genótipo Africano e Amapá com genótipo Asiático (DIAS *et al.*, 2018).

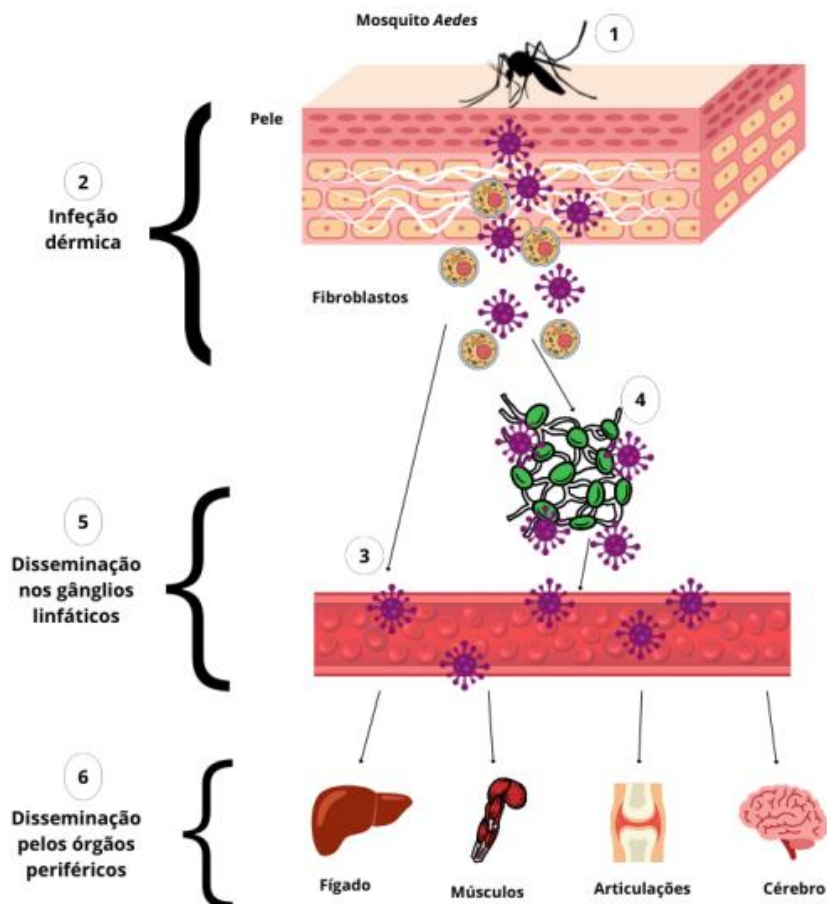
Segundo boletim epidemiológico posteriormente nos anos de 2015 e 2016 a epidemia se tornou alarmante chegando a 265.554 casos, onde a maior incidência foi na região nordeste com ênfase nos estados de Rio Grande do Norte, Ceará, Alagoas e Pernambuco, contudo, para o ano de 2022 a região Nordeste continuou apresentando maior incidência, seguida das regiões Centro-Oeste e Norte, sendo confirmados 76 óbitos e desses 36 sendo confirmados no Ceará (BRASIL, 2022).

A epidemia se instalou no Brasil de forma agressiva devido ao acúmulo de água em locais que se transformaram em criadouros artificiais para sua proliferação, também se deve ao fato de que as regiões com as maiores taxas de incidência estão diretamente relacionadas com as baixas condições socioeconômicas, falta de infraestrutura e acesso a informações para conscientização da população (DE MORAIS *et al.*, 2022).

3.3 Fisiopatologia

A infecção da CHIKV ocorre quando, após o repasto sanguíneo do mosquito fêmea infectado no indivíduo saudável, o vírus se replica em fibroblastos e macrófagos dando início a infecção aguda, gerando uma resposta com a imunidade inata, provocando aumento dos interferon Tipo I, quimiocinas e alguns fatores de crescimento pró-inflamatórios, com isso após entrar na corrente sanguínea, o vírus chega os órgãos linfóides, fígado, músculos e articulações (DIAS, 2022) (Figura 3). A infecção tem início pela picada do mosquito fêmea infectado, que inocula o vírus no indivíduo (1); Ocorre a infecção dérmica e replicação viral pelos fibroblastos (2); O vírus também pode ser inoculado diretamente na corrente sanguínea (3); O vírus é disseminado pelos gânglios linfáticos (4); É liberado na corrente sanguínea (5); Disseminação pelos órgãos periféricos (6) (DIAS, 2022).

Figura 3 - Disseminação da CHIKV no indivíduo saudável:



Fonte: (DIAS, 2022).

A imunidade inata surge para impedir a replicação viral através de uma barreira epitelial, ocasionando o primeiro sintoma da doença, que é o aparecimento de machas na pele, chamadas de exantema cutâneo, posteriormente as células dendríticas e os fibroblastos citados anteriormente, estimulam a produção de interferons tipo I, onde também são liberadas citocinas pró-inflamatórias, destacando-se o aumento das IL-1 β , IL6, TNF- α sendo essas relacionadas a presença de febre e artralgia, a IFN- γ relacionada a artrite e IL1 e IL6 associada a gravidade da doença (ÓCEA, 2020).

Na imunidade adaptativa, a imunidade celular e humoral estão presentes, pois grande parte dos pacientes infectados pela CHIKV apresentaram quadro de linfopenia, sendo ativados na imunidade celular os linfócitos TCD8-MHCI, provocando efeito citotóxico e os linfócitos TCD4-MHCII com a liberação de outras citocinas inflamatórias como a IFN- γ , IL2, TNF- α e IL3, sendo essas associadas as dores crônicas, já a imunidade humoral está diretamente associada a produção de anticorpos, sendo o IgM produzido a partir do terceiro dia e permanecendo por meses, enquanto o IgG é produzido a partir do décimo dia e permanecendo por anos (ZAID *et al.*, 2018).

3.4 Manifestações Clínicas

Na fase aguda da doença, a CHIKV apresenta vários sintomas como febre acima de 38°C que surge após o período de incubação, prurido cutâneo, mialgia e artralgia, fazendo com que os indivíduos infectados tenham fortes dores articulares, pois essa poliartralgia é um dos sintomas mais presentes, afetando todas as articulações periféricas como pulsos, tornozelos, falanges e articulações como joelhos e cotovelos (FRUTUOSO *et al.*, 2020).

A forma grave da fase aguda é observada em idosos, pois este afeta o sistema nervoso central, respiratório, urinário e cardíaco, sendo observadas taxas de mortalidade associadas a problemas crônicos pré-existentes como cardiovascular, renal ou doenças autoimunes e em recém nascidos infectados pela transmissão vertical, apresentando febre, hiperpigmentação cutânea, edema de extremidades e podendo acarretar em complicações como meningoencefalites, convulsões e hemorragia intracraniana (FRUTUOSO *et al.*, 2020).

A fase subaguda começa a partir do 14^o dia, onde a febre desaparece e ocorre a persistência dos sintomas da fase aguda como a tenacidade das dores articulares,

acompanhada de rigidez matinal e algumas manifestações como fadiga crônica, descompensação de doenças endócrinas e metabólicas e descompensação de doenças crônicas pré-existentes (BRASIL, 2017).

Caso esses sintomas persistam por mais de três meses, o indivíduo entra na fase crônica, onde a prevalência segundo estudos apresenta como fatores de risco: idade acima de 45 anos, sexo feminino, problemas articulares pré-existentes e intensidade das lesões durante a fase aguda e a frequência do surgimento da Síndrome do Túnel do Carpo e evolução para Artropatia destrutiva como a artrite reumatoide, podendo essa fase durar por meses ou anos (BRASIL, 2017).

3.5 Diagnóstico

Segundo o Ministério da Saúde (2017) as infecções causadas por arbovírus necessitam de diagnóstico que pode ser clínico ou laboratorial, uma vez que, estas se manifestam de maneiras semelhantes como a Dengue e Zika, sendo este último exame fundamental para o diagnóstico e dar início ao tratamento.

Para a procura do RNA viral as técnicas utilizadas são RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) e qRT-PCR (*Real Time RT-PCR*), onde detecta o ácido nucleico viral até no máximo o oitavo dia após o surgimento dos sintomas, porém o período de viremia só vai até o quinto dia, se tornando inviável após esse período (BRASIL., 2017). A confirmação também pode ser realizada através testes sorológicos como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), onde confirmam a presença de anticorpos IgM a partir do segundo dia após o surgimento dos sintomas e presença de anticorpos IgG a partir do sexto dia, podendo persistir por anos ou por meio do isolamento do vírus (BRASIL, 2017).

3.6 Tratamento

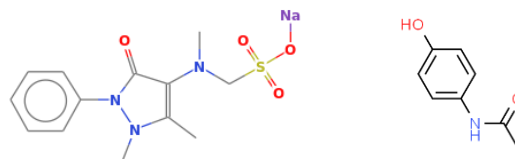
A maioria dos pacientes acometidos pela CHIKV são sintomáticos, sendo necessário o uso de medicamentos analgésicos para controlar a febre e diminuir as dores, como também o uso de anti-inflamatórios AINEs para os casos que evoluíram para cronicidade da doença, também sendo indicados de forma associadas o uso de terapias auxiliares as medicações como a fisioterapia, para ajudar no fortalecimento e problemas articulares, pois os pacientes apresentam dificuldade em manter a

qualidade de vida, com isso pode surgir outras intercorrências podendo interferir na não adesão ao tratamento (SILVA *et al.*, 2018).

3.6.1 Tratamento Farmacológico

Como ainda não existe tratamento farmacológico específico para CHIKV, a conduta adotada pelos profissionais de saúde na fase aguda é baseada em repouso, hidratação e uso de analgésicos para pacientes que se encontram com dor leve, como o Dipirona ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$) com dose recomendada de 1g de 6/6 horas e em crianças conforme o peso, recomendações e Paracetamol ($C_8H_9NO_2$) com doses de 500mg a 750mg de 4 a 6 horas. Segundo o Ministério da Saúde (2017), o uso de anti-inflamatórios não esteroides AINEs como ibuprofeno, nimesulida, AAS entre outros não devem ser utilizados nessa fase devido a complicações renais e hemorragias, assim como aspirina e corticoides (MALAQUIAS, 2021) (Figura 4).

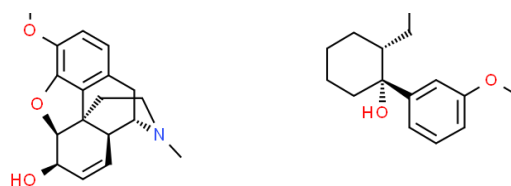
Figura 4- Fórmula molecular do Dipirona e Paracetamol, respectivamente.



Fonte: Google imagens, 2023.

Quando o nível da dor estiver de moderada a intensa pode prescrever medicações por via intravenosa como o Dipirona e caso persista, administrar Cloridrato de Tramadol ($C_{16}H_{25}NO_2$) que age no sistema nervoso central, em receptores opioides e são antagonistas de receptores NMDA (N-metyl-D-aspartato) que são responsáveis pela cronicidade das dores, que tem como efeito colateral náuseas e constipação, podendo este ser associado ao medicamento Bromoprida ($C_{14}H_{22}BrN_3O_2$) para controlar as náuseas e laxantes para constipação e outros opioides podem ser administrados como a Codeína ($C_{18}H_{21}NO_3$) com dose de 30 mg de 6/6 horas e Oxidona ($C_{18}H_{21}NO_4$) (MALAQUIAS, 2021)(Figura 5).

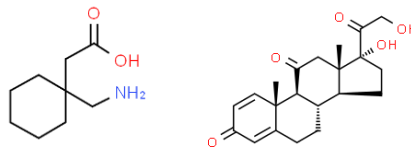
Figura 5 - Fórmula molecular do Tramadol e Codeína, respectivamente.



Fonte: Google imagens, 2023.

Alguns pacientes após a fase aguda, podem apresentar dores articulares que são adjuntas das dores neuropáticas, não obtendo respostas aos analgésicos administrados anteriormente, sendo necessário o uso de Gabapentina ($C_9H_{17}NO_2$) que reduz a atividade nervosa responsável pela dor neuropática com dose inicial de 300 mg de 12/12 horas, caso a dor persista até a fase subaguda é recomendado o uso de corticoide como o Prednisona ($C_{21}H_{26}O_5$) com dose de 0,5 mg uma vez ao dia até obter resposta ao tratamento, lembrando que nunca deve ser utilizado anti-inflamatório na fase aguda da doença podendo ocasionar hemorragias e insuficiência renal e uso de corticoides (BRASIL, 2017) (Figura 6).

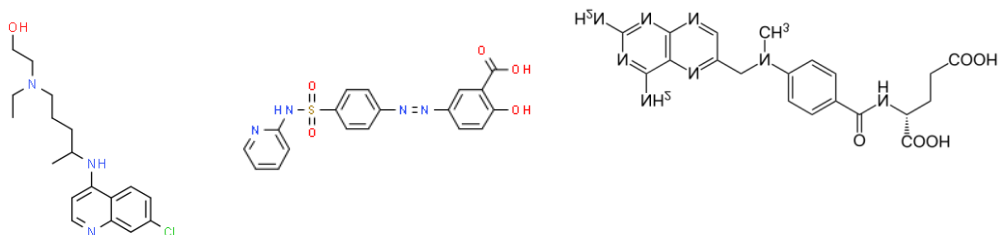
Figura 6 - Fórmula molecular do Gabapentina e Prednisona, respectivamente.



Fonte: Google imagens, 2023.

Se o paciente não obter resposta ao tratamento e este entrar na fase crônica da doença é indicado o uso de Hidroxicloroquina ($C_{18}H_{26}ClN_3O$) por seis semanas, que é um anti-inflamatório podendo ser associado a analgésicos, caso a dor persista após esse tempo é recomendado o uso da Hidroxicloroquina associada a Sulfassalazina ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) de 500mg dois comprimidos de 12/12 horas por mais seis semanas podendo ser recomendado por mais 6 semanas caso as dores persistam, se mesmo depois dessa associação não obter resposta a Sulfassalazina deverá ser substituída pelo Metotrexato ($C_2OH_{22}N_8O_5$) de 15 a 25 mg uma vez por semana, por seis semanas, caso a dor persista após o retorno deverá encaminhar o paciente ao reumatologista (BRASIL, 2017) (Figura 7).

Figura 7 - Fórmula molecular do Hidroxicloroquina, Sulfassalazina e Metotrexato, respectivamente.



Fonte: Google imagens, 2023.

3.6.2 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico também deve ser associado, pois é importante para combater e controlar as dores que impossibilitam os indivíduos acometidos em atividades cotidianas, sendo indicado diversas terapias como a Fisioterapia com a realização de caminhadas e exercícios para o fortalecimento muscular, a Acupuntura com a modalidade da Auriculoterapia, atuando em locais neuro reativos estimulando em diferentes pontos da orelha (TESSER *et al.*, 2018). Segundo estudos realizados, a utilização desses tratamentos em associação ocasionou uma redução no desconforto causado pelos problemas articulares, assim como diminuiu os níveis de ansiedade e estresse provocados pela diminuição na qualidade de vida (ANTUNES *et al.*, 2018).

3.7 Desenvolvimento da Vacina

Todo o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de uma nova vacina é composto por etapas que necessitam de tempo e um alto investimento financeiro, onde são divididos os recursos em criação de ideias, testes pré-clínicos e testes clínicos sendo divididos em três fases. Na fase I os estudos são inicialmente realizados em humanos saudáveis para garantir a segurança da nova vacina, na fase II são realizados testes para garantir sua imunogenicidade, na fase III o objetivo é garantir a eficácia da vacina e só após o término dessa fase é que se alcança o registro sanitário para que a vacina seja disponibilizada, na fase IV a vacina é disponibilizada para a população e a farmacovigilância faz o monitoramento da mesma de forma constante (INSTITUTO BUTANTAN, 2019) (Tabela 1).

Tabela 1 - Fases do ensaio-clínico

Fase	Descrição
Fase I	É o primeiro estudo a ser realizado em seres humanos. Seu objetivo é demonstrar segurança da vacina
Fase II	Tem por objetivo estabelecer sua imunogenicidade
Fase III	É a última fase do estudo antes da obtenção do registro sanitário. Tem o objetivo de demonstrar a eficácia da vacina
Fase IV	A vacina é disponibilizada para população. Ainda que tenha sido aprovada, a vacina continua sendo monitorada em busca de reações adversas inesperadas

Fonte: Instituto Butantan, 2019.

3.7.1 Vacina VLA1553

Atualmente no mundo existem diversas pesquisas sobre a criação de uma vacina contra a CHIKV, no Brasil esta pesquisa está sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan em parceria com a farmacêutica Valneva Áustria GmbH, onde assinaram um acordo para seu desenvolvimento, produção e comercialização, utilizando um vírus atenuado, induzindo a produção de anticorpos no organismo (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). O ensaio clínico teve início em 2018 em 7 centros de pesquisa distribuídos em estados que possuem áreas endêmicas e atualmente a pesquisa se encontra na fase 3 (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

Durante a fase 1 e 2 realizada nos Estados Unidos, foram selecionados 120 voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18 a 46 anos, que não foram infectados pela CHIKV, onde foram aplicadas dose única da vacina (VLA1553) obtendo 100% de soro conversão, que é o desenvolvimento de anticorpos, que permaneceram mantidos após um ano, sem registro de eventos adversos (DA SILVA NARESSE; MARTINEZ, 2022).

Na fase 3 também realizada nos Estados Unidos em 2020 foram selecionados 4.115 voluntários adultos e obtendo 98,5% de soro conversão após 28 dias de uma nova aplicação da dose única, onde os eventos adversos dessa vez foram de leves a moderados, que mesmo após seis meses da aplicação a taxa de soro conversão permaneceu em 96,3%, Já em relação a segurança foram realizados acompanhamentos em 3.082 voluntários, onde cerca de 50% queixaram de cor de cabeça, fadiga e dor no local da injeção, porém com duração de até dois dias e apenas 2% apresentaram efeitos como febre (DA SILVA NARESSE; MARTINEZ, 2022).

No Brasil em 2022 foram realizados também ensaios clínicos de fase 3 para avaliar a segurança e eficácia da vacina em uma região endêmica, com duração de 15 meses em 750 voluntários adolescentes com idades entre 12 a 17 anos, porém dessa vez com um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, com o objetivo de avaliar a imunogenicidade, onde metade dos voluntários recebe a vacina e a outra metade o placebo, onde serão mantidos em sigilo até o fim do estudo (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

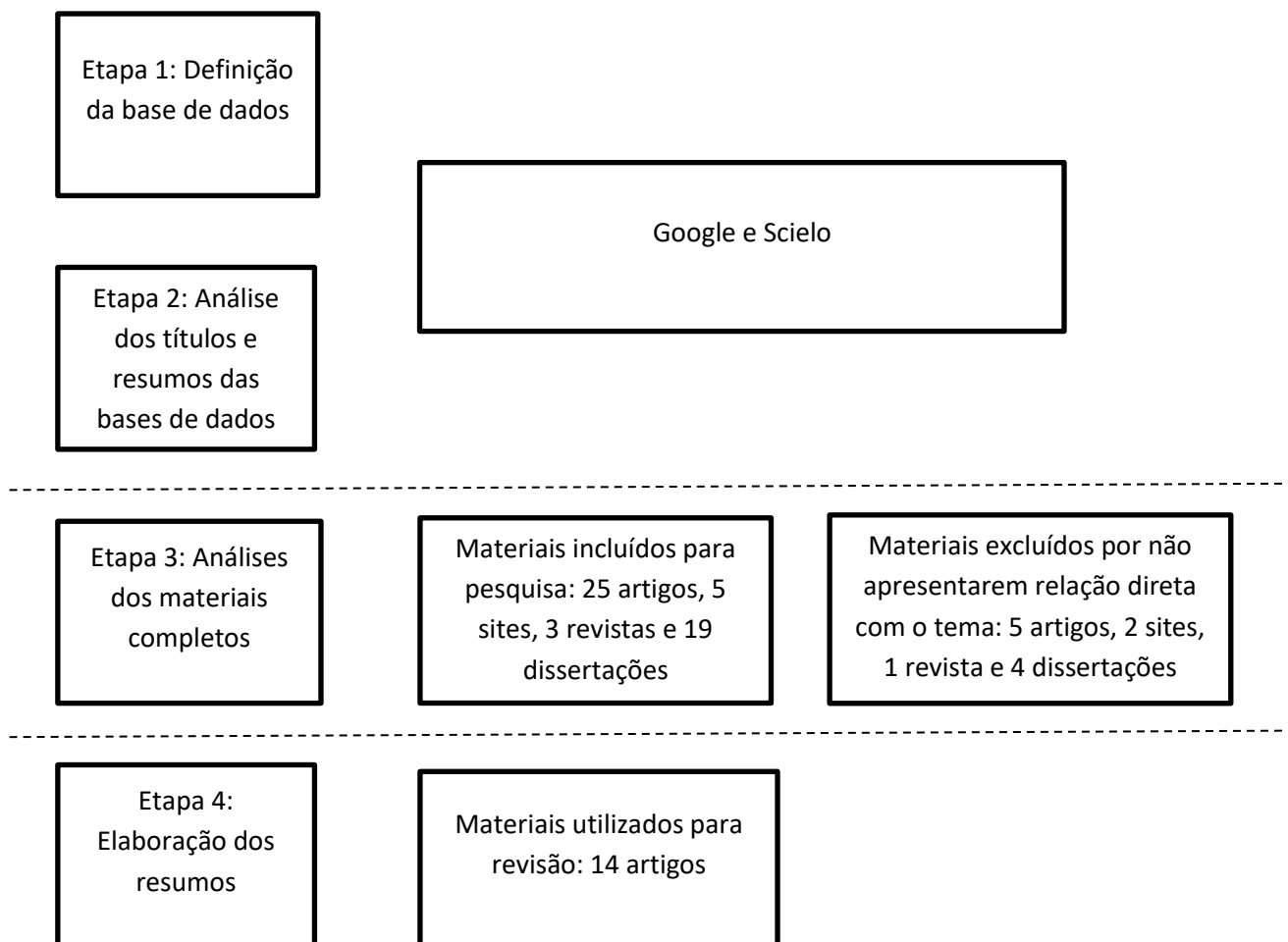
O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, elaborada através de revisão bibliográfica em artigos científicos sobre o tema. Para essa revisão foram realizadas buscas por artigos, revistas, dissertações e teses nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), PubMed e Google Acadêmico, também foram realizadas buscas em sites do Ministério da Saúde, Organização Mundial de Saúde (OMS) e Instituto Butantan. As buscas ocorreram no período de fevereiro a maio de 2023, utilizando as seguintes expressões e palavras chave: Chikungunya, Alphavirus, Febre CHIKV, Doença crônica e Vacina VLA 1553.

Como critério de inclusão dos materiais definiu-se o período de 5 anos da publicação, incluindo artigos disponibilizados em português e inglês. Como critérios de exclusão foram eliminados os materiais que não tinham relação direta com o assunto. Após as buscas, os materiais foram analisados e descritos em um esquema para apresentar os principais tópicos como: título, nome do autor, ano de publicação e resultados para contemplar os resultados e discussões.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das palavras – chave utilizadas juntamente com os critérios de inclusão e exclusão descritos na sessão anterior, de acordo com os títulos e resumos foram selecionados 25 artigos, 5 sites, 3 revistas e 19 dissertações. Em seguida após uma análise dos materiais completos foram excluídos 5 artigos, 2 sites, 1 revista e 4 dissertações por não apresentarem relação direta com o tema proposto pelo trabalho, permanecendo no estudo 14 artigos, como mostra na Figura 8.

Figura 8 - Esquema representativo de seleção dos materiais de pesquisa.



Fonte: Autores, (2023).

Dos resultados encontrados, foram utilizados os 14 que mais se enquadravam no tema abordado para os resultados e discussões.

QUADRO 1 – Materiais selecionados para os resultados e discussões.

Título	Citação	Ano	Objetivos	Resultados encontrados
Avaliação da qualidade de vida de indivíduos no estágio crônico da infecção pelo vírus Chikungunya.	SANTOS	2019	Comparar o nível da qualidade de vida de indivíduos de diferentes faixas etárias que estão no estágio crônico da infecção pelo CHIKV.	Conclui-se que na avaliação da qualidade de vida houveram diferenças estatísticas nos domínios “limitações por aspectos físicos” e “dor”. O grupo com idade mais avançada apresentou um maior comprometimento no domínio “dor” e o grupo de indivíduos mais jovens apresentou maior comprometimento no domínio “limitações por aspectos físicos”.
Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção da CHIKV e avaliar suas principais alterações laboratoriais.	KOHLER	2018	Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção da CHIKV e avaliar suas principais alterações laboratoriais.	A faixa etária predominante foi de 50 a 69 anos (64,5%). Pertenciam ao sexo feminino 83,9% dos pacientes. Dentre as alterações laboratoriais destacam-se elevação da velocidade de hemossedimentação (46,15%), leucopenia (37%), elevação de transaminases (30,8% AST e 23% ALT) e trombocitopenia (11,1%).
Aspectos epidemiológicos da CHIKV no estado do Espírito Santo, Brasil, 2014 a 2017.	SILVA	2018	Descrever a expansão da CHIKV no estado do Espírito Santo entre os anos 2014 a 2017 e caracterizar o perfil epidemiológico de casos registrados da doença em 2017.	O caráter epidemiológico da CHIKV com elevada taxa de comorbidade associada à artralgia persistente, tendo como consequência a redução de produtividade e da qualidade de vida, apontam a necessidade dos serviços de saúde se organizarem para o melhor enfrentamento da doença e disponibilizar um atendimento adequado, multiprofissional e ofertado na atenção primária de saúde.

Impacto econômico da epidemia de CHIKV em 2017: custos médicos direto e custos indiretos para uma unidade de saúde da rede privada da cidade de Fortaleza, Ceará.	ANDRADE	2021	Estimar o impacto econômico da epidemia de CHIKV, para um hospital da rede privada da cidade de Fortaleza, Ceará.	Verificou-se que a CHIKV é uma doença que gera impacto econômico e social, com custos médicos direto no tratamento da doença em nível ambulatorial e hospitalar e custos indiretos relacionados ao absenteísmo.
Artralgia crônica por CHIKV reduz funcionalidade, qualidade de vida e performance ocupacional: estudo descritivo transversal.	CAVALCANTE <i>et al.</i>	2022	Avaliar funcionalidade, dor qualidade de vida e sono de indivíduos com artralgia crônica por CHIKV correlacionada com sintomas clínicos, produtividade do trabalho e comprometimento das atividades.	Observou-se que os resultados sugerem que a artralgia crônica da CHIKV apresenta dor moderada bilateral em grandes articulações com impactos nas atividades de vida diária, produtividade no trabalho e atividade funcional.
Fatores associados ao óbito entre pacientes infectados pelo vírus CHIKV, Pernambuco, Brasil (2015-2018).	PEDROSA DO MONTE	2020	Analisar os fatores associados ao óbito entre pacientes com infecção pelo Vírus Chikungunya e a distribuição espacial dos casos e dos óbitos confirmados no Estado de Pernambuco, Brasil.	As análises sugeriram que as maiores chances de óbito por infecção pelo CHIKV ocorreram entre homens, com idade maior ou igual a 60 anos. A presença de manifestações clínicas como vômito e artrite, além de comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica e hepatopatia também se mostraram associadas ao desfecho. O conhecimento das comorbidades e manifestações clínicas específicas da infecção pelo CHIKV pode auxiliar o diagnóstico correto garantindo o manejo adequado e oportuno.

<p>Manifestações musculoesqueléticas persistentes pós-febre CHIKV: uma série de casos em um estado do Nordeste brasileiro</p>	<p>DEBBO</p>	<p>2019</p>	<p>Avaliar as manifestações musculoesqueléticas persistentes da FC.</p>	<p>Concluiu-se que mais de 80% dos pacientes eram mulheres com idade média acima dos 50 anos, que apresentaram manifestações musculoesqueléticas persistentes pós-FC, onde mais da metade mantiveram alguma queixa, mesmo com tratamento e acompanhamento regular.</p>
<p>Impacto da febre Chikungunya nas atividades de vida diária de pessoas idosas.</p>	<p>MATOS <i>et al.</i></p>	<p>2020</p>	<p>Avaliar o impacto da Febre Chikungunya nas atividades de vida diária (AVDs) de idosos.</p>	<p>Verificou-se que a infecção por Febre Chikungunya afetou negativamente a função dos idosos. Assim, o planejamento da assistência de enfermagem precisa estar fundamentado em práticas que amenizem os efeitos das sequelas da doença na qualidade de vida desses pacientes.</p>
<p>Alcance funcional em pessoas com Chikungunya na cidade de Fortaleza-CE-2018.</p>	<p>NUNES</p>	<p>2020</p>	<p>Analisar o alcance funcional, impacto funcional e cinesiofobia das pessoas registradas como casos confirmados de CHIK residentes na cidade de Fortaleza.</p>	<p>Foram avaliados 42 indivíduos, a maior parte são mulheres (85,71%), com uma média de idade de 48 (± 15) anos, pardas, que trabalham de modo remunerado, casadas e com um nível médio de dor de 5,73 ($\pm 2,99$). O LR Esquerdo foi em média 16,35 ($\pm 5,55$); o Direito 17,79 ($\pm 5,01$); e o FR 26,38 ($\pm 10,88$), a Escala Tampa registrou média 46,35 ($\pm 7,63$), o impacto funcional revelado pelo LESF onde a média foi 40,54 ($\pm 21,18$) o QuickDASH teve média de 30,80 ($\pm 10,22$). Mostrou-se que o impacto funcional em pessoas acometidas na fase crônica da CHIK está comprometido.</p>

Prejuízos na qualidade de vida e funcionalidade de adultos cronicamente afetados pela Febre Chikungunya.	DUTRA	2019	Analisar o efeito da cronicidade da FC na qualidade de vida e funcionalidade dos afetados.	Conclui-se que mesmo transcorrido mais de um ano do adoecimento, os pacientes que ainda se encontravam na fase crônica da CHIKV apresentaram comprometimentos da funcionalidade e qualidade de vida, com prejuízos para realização das atividades diárias.
Avaliação da qualidade de vida em indivíduos com diagnóstico de febre Chikungunya.	PARAENSE	2019	Avaliar a qualidade de vida, utilizando o instrumento SF-36, em indivíduos com diagnóstico laboratorial para febre Chikungunya, no Serviço de Atendimento Médico Unificado (SOAMU), do Instituto Evandro Chagas (IEC), no período de maio de 2016 a maio de 2018.	Os indivíduos com diagnóstico de febre Chikungunya apresentaram prejuízos na qualidade de vida, com maior comprometimento nos aspectos físicos e emocionais. O acompanhamento em fisioterapia influenciou em uma melhor percepção de estado geral de saúde e da capacidade funcional.
Desenvolvimento de insumos para diagnóstico e/ou vacina do vírus Chikungunya (CHIKV).	FERREIRA; LIMA	2019	Expressar proteínas do vírus CHIKV fusionadas a proteína poliedrina do baculovírus AcMNPV com intuito de obter antígenos específicos para análises futuras quanto a ativação da resposta imune.	As estratégias estabelecidas podem ser um aporte para futuros estudos envolvendo vacina, já que não há um tratamento específico para febre Chikungunya, e ainda, a produção de um kit diagnóstico rápido.

Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0	HOMMA <i>et al.</i>	2020	Examinar as condições que contribuem para a baixa competitividade do sistema nacional de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) no Brasil.	As restrições na produção global constituem uma janela de oportunidade para os fabricantes de vacinas no Brasil e em outros países em desenvolvimento na atual transição de paradigma para a Vacinologia 4.0.
Perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao desenvolvimento da vacina contra vírus Chikungunya: pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo.	NARESSE; MARTINEZ	2022	Identificar testes clínicos relacionados ao desenvolvimento da vacina contra o CHIKV e discutir pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo.	Um progresso considerável vem sendo alcançado na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra CHIKV. Abordagens variadas produziram possibilidades promissoras, sendo que algumas entraram na Fase I e Fase II dos testes clínicos.

Fonte: Autores, 2023.

De acordo com Santos (2019) o alto número de mulheres infectadas pela FC, podem ser explicados pelo fato de que, grande parte das pesquisas são realizadas através de buscas em Unidades de Saúde Pública, sendo essas mais procuradas pelo sexo feminino, ou devido ao fato de que mais mulheres são infectadas por estarem mais tempo em locais domiciliares, que possuem sítios de propagação pelos vetores.

Corroborando com os estudos de Kohler (2018) que identificou a prevalência do sexo feminino, assim como maior intensidade da dor e cronicidade da doença para esse grupo, pois a FC pode contribuir para doenças reumatológicas, assim como colaborar com o diagnóstico precoce da artrite reumatoide, onde sabe-se que o sexo feminino é mais acometido por doenças reumatológicas, logo para a prevenção da cronicidade, esse grupo necessita de um acompanhamento e tratamento mais eficiente. Ainda segundo Kohler (2018) a predominância de acometimento dos pacientes infectados está entre 50 e 69 anos (64,52%), sendo esses dados diretamente proporcionais com a intensidade das manifestações articulares, pois problemas relacionados a doenças reumatológicas aumentam de acordo com o aumento da idade.

Em contrapartida Silva (2018) indicou que a faixa etária mais acometida pela FC está entre 20 e 60 anos, que são idades de pessoas economicamente ativas, onde as dores articulares interferem em sua qualidade de vida, visto que, reduzem sua produtividade, podendo haver impactos sociais e econômicos na sociedade. Esses dados contribuem com a pesquisa realizada por Andrade (2021), onde obteve-se 1154 dias de trabalho perdidos e média de 20,6 dias perdidos por funcionário no período de seis meses, evidenciando que a febre por CHIKV colabora com o absenteísmo (ausência no trabalho) e presenteísmo (perda da produtividade), tanto na fase aguda ou em sua evolução para cronicidade com sequelas persistentes.

Esses dados confirmam a pesquisa de Cavalcante *et al.* (2022) que identificou que os indivíduos na fase crônica da CHIKV, são pacientes que apresentaram artralgia persistente, ocasionando em uma baixa qualidade do sono, transtornos de humor, depressão e ansiedade, onde as principais queixas mencionadas interferiam nas atividades diárias e produtividade no trabalho.

Outro perfil clínico analisado demonstrou que grande parte dos pacientes acometidos pela CHIKV já apresentavam doenças crônicas pré-existentes como Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM) ou Doença renal crônica, o que acarreta uma infecção grave e prolongada da doença, portanto o conhecimento

dessas comorbidades, associadas as manifestações clínicas específicas da doença auxiliam no diagnóstico e permitem um manejo adequado (PEDROSA DO MONTE, 2020). Esses dados são semelhantes a pesquisa realizada por Debbo (2019), onde relacionado as comorbidades, mais de 60% dos pacientes apresentavam algum diagnóstico, sendo o mais presente a Hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguido de Dislipidemia (DLP) e Diabetes mellitus (DM).

Esse mesmo perfil clínico foi encontrado nos estudos de Matos *et al.* (2020) onde apontou um cenário epidemiológico similar em relação as comorbidades pré-existentes, portanto, ao analisar o impacto da CHIKV na vida de pacientes idosos é necessário um plano de cuidado individualizado, para uma assistência diferenciada de acordo com suas particularidades, afim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma, o impacto econômico devido a CHIKV é alto, gerando custos com consultas médicas, tratamento farmacológico e tempo de trabalho perdido devido as dores, acarretando em um problema de saúde pública e alterações psicológicas por consequência das limitações (NUNES, 2020).

Diante desse cenário, segundo Dutra (2019), a relação saúde-doença vem sendo compreendida de acordo com a influência de diversos fatores como, fatores sociais, econômicos e psicológicos, com isso, a qualidade de vida em paralelo com a saúde passou a ser utilizada nas avaliações dos pacientes. Dessa forma, Dutra (2019) enfatiza que o quadro algico crônico é uma das principais queixas dos pacientes, havendo uma maior chance de esses desenvolverem sintomas depressivos por estarem dependendo de terceiros para ajuda-los em atividades cotidianas e juntamente com as dores neuropáticas, afetando na qualidade de vida e tendo consequências na baixa eficácia ao tratamento.

De acordo com Paraense (2019) ao analisar os tratamentos não farmacológicos como exercícios físicos e fisioterapia indicados, foi possível comparar os pacientes que realizaram as sessões com os que não realizaram, sendo observado uma melhora no quadro de dor para os que cumpriram o protocolo. Em contrapartida, Debbo (2019) evidenciou que apesar dessa prescrição ser indicada para 94,4% dos pacientes e trazer resultados positivos para os estágios subagudos ou crônicos da CHIKV, apenas 30,5% conseguiram fazê-la, devido a dificuldade de acesso ao Sistema Único de Saúde, sendo importante uma avaliação psicossocial para elaboração de estratégias que facilitem a assistência à saúde.

Em relação ao surgimento de uma vacina para o combate do vírus, Ferreira e Lima (2019) afirmaram em estudos que a CHIKV por ser uma infecção que pode resultar em sintomas incapacitantes a longo prazo, o desenvolvimento de uma vacina torna-se essencial para seu controle e por não existirem medicamentos específicos para o tratamento, faz-se necessário identificar um meio de combate eficiente do vírus, com isso a vacina VLA 1553 por apresentar o vírus de forma atenuada, possui o mesmo antígeno do patógeno original, logo os indivíduos desenvolvem respostas imunológicas semelhantes da infecção natural, possibilitando uma imunidade a longo prazo.

Em contrapartida segundo Homma *et al.* (2020), o que dificulta o desenvolvimento da vacina é que os locais mais afetados pela CHIKV não possuem um sistema de notificação eficiente, pois muitas dessas regiões endêmicas possuem outras doenças como Dengue, Zika ou Malária que apresentam sintomas semelhantes, ocorrendo assim um diagnóstico incorreto, havendo uma subnotificação de casos e também seu diagnóstico é geralmente clínico, não ocorrendo uma confirmação laboratorial.

Corroborando com esses resultados Da Silva Naresse e Martinez (2022), justificam em sua pesquisa que o desenvolvimento de uma nova vacina necessita de um alto investimento, onde requer o comprometimento de todas as instituições para atrair recursos, pois para essa criação é necessário que tenha um potencial comercial e uma necessidade pública somando com um retorno financeiro. E por a CHIKV ocorrer em países subdesenvolvidos, as indústrias não encontram um mercado atrativo para esse retorno financeiro devido o padrão endêmico, entretanto o surgimento de uma vacina contribuiria com a economia dessas regiões, evitando que a população tenha sequelas a longo prazo (DA SILVA NARESSE; MARTINEZ, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Chikungunya interfere e compromete a qualidade de vida das pessoas, seja em sua fase aguda, trazendo prejuízos e impactando a economia, com custos diretos a nível hospitalar e custos indiretos com o absenteísmo, visto que constitui um problema de saúde a longo prazo com a cronificação da doença. Foi possível evidenciar que pessoas portadoras de problemas articulares prévios e/ou comorbidades são os principais fatores de risco para desenvolver a cronicidade. O conhecimento sobre os fatores de risco e tratamento adequado, minimizam os riscos de a doença atingir sua fase de cronificação, evitando o uso irracional de medicamentos, visto que a CHIKV não tem um tratamento farmacológico específico. Atualmente um progresso considerável vem sendo alcançado a respeito da pesquisa e desenvolvimento da vacina contra CHIKV, com resultados promissores como a VLA1553, visto que por ser uma doença endêmica, possui um potencial comercial relevante para o país.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ALVES, Eloisa Simões et al. Chikungunya crônica e o diagnóstico diferencial com artrite reumatoide: um relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e110111533795-e110111533795, 2022.
- ANDRADE, Maria de Margarete Oliveira de. Impacto econômico da epidemia de Chikungunya em 2017: custos médicos diretos e custos indiretos para uma unidade de saúde da rede privada da cidade de Fortaleza, Ceará. 2021.
- ANTUNES, P.C. et al. Revisão sistemática sobre práticas corporais na perspectiva das práticas integrativas e complementares em saúde. *Rev. Motrivivência*, v. 30, n. 55, p. 227-247, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 40 – (02/01/2022 a 08/10/2022).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília, 65p. 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acesso em 20 mar. 2023.
- CAVALCANTE, Antonio Felipe Lopes et al. Artralgia crônica por Chikungunya reduz funcionalidade, qualidade de vida e performance ocupacional: estudo descritivo transversal. **BrJP**, v. 5, p. 233-238, 2022.
- CLAUDINO, Evania et al. PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM FEBRE CHIKUNGUNYA CRÔNICA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE CAMPINA GRANDE-PARAÍBA. **REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA**, v. 10, n. 2, p. 84-98, 2021.
- DA SILVA NARESSE, Vinicius; MARTINEZ, Luis Lopez. Perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao desenvolvimento da vacina contra vírus Chikungunya: pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo/Profile of clinical research related to the development of the Chikungunya virus vaccine: strategic points and challenges. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 1 of 8-1 of 8, 2022.
- DEBBO, Alejandra. Manifestações musculoesqueléticas persistentes pós-febre chikungunya: uma série de casos em um estado do Nordeste brasileiro. 2019.
- DE MATOS, Larissa Jales et al. Impacto da febre Chikungunya nas atividades de vida diária de pessoas idosas. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e234985746-e234985746, 2020.
- DE ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) mais vendidos em farmácias comunitárias: Revisão de literatura. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2021.
- DE MORAIS, Sonia Samara Fonseca et al. Mapeamento de Casos e Análise Inferencial da Incidência de Chikungunya em uma Capital do Nordeste Brasileiro. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 11, n. 3, p. 403-410, 2022.
- DIAS, Cíntia Nóbrega de Sousa et al. Células T CD8+ na infecção pelo vírus da Chikungunya: avaliação das características fenotípicas e investigação do papel imunomodulador da Riparina III. 2019.
- DIAS, Sara Elisa Baptista. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potenciais fármacos para tratamento de infecções virais transmitidas por mosquitos do gênero Aedes: Chikungunya**. 2022. Dissertação de Mestrado.
- DIAS, J.P.; COSTA, M.C.; CAMPOS, G.S.; PAIXÃO, E.S.; NATIVIDADE, M.S.; BARRETO, F.R., et al. Seroprevalence of chikungunya virus after its emergence in Brazil. *Emerg Infect Dis*, v. 24, n. 9, p. 1773, 2018.

DINIZ, Vinícius Arêdes; BARBASTEFANO, Anabele AL. Expressão da glicoproteína do vírus chikungunya em células de insetos visando desenvolvimento de insumo para diagnóstico e/ou vacina. **Programa de Iniciação Científica-PIC/UniCEUB-Relatórios de Pesquisa**, 2021.

DUTRA, Jéssica Isabelle dos Santos. **Prejuízos na qualidade de vida e funcionalidade de adultos cronicamente afetados pela febre Chikungunya**. 2019. Dissertação de Mestrado. Brasil.

FERREIRA, Mariana Batista Caixeta; LIMA, Anabele Azevedo. Desenvolvimento de insumos para diagnóstico e/ou vacina do vírus chikungunya (CHIKV). **Programa de Iniciação Científica-PIC/UniCEUB-Relatórios de Pesquisa**, 2019.

FRUTUOSO, Livia Carla Vinhal et al. Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

HOMMA, Akira; FREIRE, Marcos da Silva; POSSAS, Cristina. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

Instituto Butantan. Ensaio clínico. Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>. Acesso em: 24 mar. 2023.

Instituto Butantan. Vacina da Chikungunya. Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/chikungunya>. Acesso em: 24 mar. 2023.

KOHLER, Liza Ingrid Acha et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 16, n. 1, p. 13-17, 2018.

MALAQUIAS, Thays Oliveira. Perfil epidemiológico de uma população de portadores de chikungunya e sugestão de protocolo de tratamento baseado em práticas integrativas e complementares. 2021.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1-Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de reumatologia**, v. 57, p. s421-s437, 2017.

MORAIS, Paulo Henrique de et al. Avaliação da exposição ao vírus chikungunya em população de Goiânia-Goiás. 2019.

NUNES, Bárbara Porfirio. Alcance funcional em pessoas com Chikungunya na cidade de Fortaleza-CE-2018. 2020.

OCÉA, Regina Adalva de Lucena Couto. Avaliação das manifestações clínicas, da cronicidade e da expressão gênica na febre chikungunya. 2020.

PARAENSE, Ana Carla Lobato. Avaliação da qualidade de vida em indivíduos com diagnóstico de febre Chikungunya. 2019.

PEDROSA DO MONTE, A. C. ; LAURENTINO DOS SANTOS, S. . FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO ENTRE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA, PERNAMBUCO, BRASIL (2015-2018). **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 24, n. 3, 2020. DOI: 10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24n3.51089. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/51089>. Acesso em: 28 mai. 2023.

SANTOS, Alexsandro Costa D. **Avaliação da qualidade de vida em indivíduos no estágio crônico da infecção pelo vírus Chikungunya**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso.

SILVA, M. N. et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. *Epidemiol. Serv. Saude*, v. 27, n. 3, p.e2017127, 2018.

TESSER, D.C. et al. Traditional and Complementary Medicine in Primary Health Care in Brazil. *Rev. Saúde Debate*, v. 42, p. 174-188, 2018.

VAIRO, F.; HAIDER, N.; KOCK, R.; NTOUMI, F.; IPPOLITO, G.; ZUMLA, A. Chikungunya: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, management, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*, v. 33, n. 4, p. 1003-1025, 2019. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.006.

ZAID, A.; RULLI, N.E.; ROLPH, M.S.; SUHRBIER, A.; MAHALINGAM, S., et al. Disease exacerbation by etanercept in a mouse model of alphaviral arthritis and myositis. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 2, p. 488–491, 2011. doi.org/10.1002/art.30112.