

Perfil epidemiológico da febre chikungunya brasileira como prevenção de sequelas reumáticas crônicas**Epidemiological profile of brazilian chikungunya fever as prevention of chronic rheumatic sequels**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-246

Recebimento dos originais: 15/11/2020

Aceitação para publicação: 15/12/2020

Carlos Henrique Silva de Melo

Acadêmico de medicina no Centro Universitário CESMAC, 57051-160, Maceió, AL, Brasil
E-mail: carlosmelo.med@gmail.com

Vitor Nunes Rodrigues

Acadêmico de medicina no Centro Universitário CESMAC, 57051-160, Maceió, AL, Brasil
E-mail: vitor_nunes20@hotmail.com

Marcos Reis Gonçalves

Professor Mestre no Centro Universitário UNIT, 57038-000, Maceió, AL, Brasil
E-mail: marcosrg3003@gmail.com

Cristiane Monteiro da Cruz

Professora Doutora no Centro Universitário CESMAC, 57051-160, Maceió, AL, Brasil
E-mail: cristhy@gmail.com

RESUMO

Fatores como a involução tímica, estresse oxidativo celular, alterações epigenéticas e o aumento de processos inflamatórios promovem aos indivíduos maior suscetibilidade ao desenvolvimento de inúmeras patologias, dentre elas, as doenças reumáticas. A febre chikungunya é uma doença febril com fases aguda, subaguda e crônica. Trata-se de um estudo, quantitativo, analítico e transversal, baseado na análise dos boletins epidemiológicos (BE) da febre chikungunya emitidos pela Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, considerando o período de 2014 a junho de 2020. Com relação aos dados coletados no período inicial das notificações (2014-2015), foi relatado no Brasil um aumento de casos notificados e confirmados. Entre o período de 2016 a junho 2020 em todas as regiões brasileiras e no estado de Alagoas houve uma redução de casos prováveis, mas em contrapartida ocorreu um aumento de óbitos nesse período. Pode-se inferir que o presente estudo é um instrumento epidemiológico sobre os casos de febre chikungunya na região NE, em especial, no estado de AL à medida que demonstra existir a correlação da variação (aumento ou diminuição) do número de casos notificados de acordo com a adoção de políticas públicas e sanitárias, sazonalidade e conscientização populacional o que contribui para diminuição ou aumento das doenças reumáticas ocasionadas após infecção por CHIKV.

Palavras-chave: Doenças Reumáticas, Chikungunya, Alagoas, Epidemiologia.

ABSTRACT

Factors such as thymic involution, oxidative cell stress, epigenetic changes and increased inflammatory processes promote individuals greater susceptibility to the development of

numerous pathologies, among them, rheumatic diseases. Chikungunya fever is a febrile illness with acute, subacute and chronic phases. This is a quantitative, analytical and cross-sectional study, based on the analysis of the epidemiological bulletins (BE) of chikungunya fever issued by the Health Surveillance Secretary of the Ministry of Health, considering the period from 2014 to June 2020. With respect to data collected in the initial reporting period (2014-2015), an increase in reported and confirmed cases was reported in Brazil. Between the period of 2016 to June 2020 in all Brazilian regions and in the state of Alagoas there was a reduction in probable cases, but in contrast there was an increase in deaths in that period. It can be inferred that the present study is an epidemiological instrument on the cases of chikungunya fever in the NE region, especially in the state of AL as it demonstrates the correlation of the variation (increase or decrease) in the number of cases notified according to with the adoption of public and health policies, seasonality and population awareness, which contributes to the reduction or increase of rheumatic diseases caused after CHIKV infection.

Keywords: Rheumatic diseases, Chikungunya, Alagoas, Epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

A variedade de modificações fisiológicas celulares presentes no organismo humano durante a idade denomina-se senescência. Fatores como a involução tímica, estresse oxidativo celular, alterações epigenéticas e, primordialmente, o aumento de processos inflamatórios promovem aos indivíduos maior suscetibilidade ao desenvolvimento de inúmeras patologias, dentre elas, as doenças reumáticas (Ponnappan and Ponnappan, 2011).

A febre chikungunya tornou-se um importante problema de saúde pública tendo como fatores preponderantes ao seu surgimento as modificações ambientais ocasionadas pelo amplo processo de urbanização, o desenvolvimento industrial e tecnológico exacerbado e o aumento de viagens internacionais (Marques et al., 2017).

Desde a descoberta do chikungunya vírus (CHIKV) em 1952 na Tanzânia, a patologia tem causado importantes epidemias emergentes em diversos países de clima tropical e temperado (Faria et al., 2016). No Brasil, há relatos de casos importados desde 2010 e os primeiros casos autóctones foram confirmados em 2014 em Oiapoque (AP) e Feira de Santana (BA). Até a semana epidemiológica 37 de 2016, 236.287 casos prováveis de infecção pelo CHIKV foram notificados, sendo 116.523 confirmados sorologicamente (Marques et al., 2017).

A febre chikungunya é transmitida pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, acometendo de forma persistente e com casos clínicos agravados, mulheres, idosos e imunocomprometidos. A doença possui um período de incubação de três a sete dias e pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica (Faria et al., 2016).

A fase aguda é sintomática em 80 a 97% dos pacientes com febre chikungunya. Os sintomas preponderantes são febres de início súbito e artralgia e/ou artrite comumente de padrão

simétrico e poliarticular. Na fase subaguda, predominam astenia, rigidez matinal, artralgia/artrite, bursite, tenossinovite (Queyriaux et al., 2008, Chopra et al., 2012).

A fase crônica apresenta manifestações neurológicas; cardíacas; renais; dérmicas e oculares, em alguns casos (Castro, Lima, Nascimento, 2016). Além disso, alterações como as histopatológicas sinoviais são evidenciadas pós-infecção pelo CHIKV, ocasionando manifestações articulares crônicas com prevalência que varia de 14,4 a 87,2% nos indivíduos que a adquiriram (Borgherini et al., 2008, Hoarau et al., 2010, Manimunda et al., 2010, Win et al., 2010, Chopra et al., 2012, Dupuis-Maguiraga et al., 2012, Gerardin et al., 2013, Chaaithanya et al., 2014, Javelle et al., 2015).

Dados relatados em estudos observacionais estabeleceram que 47,6% dos pacientes acometidos pela febre chikungunya, na América Latina, irão desenvolver manifestações articulares crônicas associadas aos fatores: sexo feminino, idade superior a 40 anos, comorbidades como diabetes mellitus, edema, tenossinovite e poliartrite, durante a fase aguda da doença (Malvy et al., 2009, Sissoko et al., 2009, Couturier et al., 2012, Schilte et al., 2013, Essackjee et al., 2013, Thiberville et al., 2013, Yaseen et al., 2014, Genderen et al., 2016, Rodriguez-Morales et al., 2016).

A função imunológica de um indivíduo é coordenada através da interação de variados tipos celulares, primordialmente, pela sincronização entre células T auxiliares e células B / células T (Toubi and Vadasz, 2019). Anormalidades neste mecanismo regulatório imunológico podem desencadear autoimunidade e conseqüentemente promover o desenvolvimento de doenças autoimunes. A influência epigenética, por ação do estado de metilação do DNA, está diretamente relacionada ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Inúmeras variantes, tais como drogas, miRNAs, fatores genéticos e ambientais (vírus, bactérias, álcool, tabaco, dentre outros) são condições necessárias para este desequilíbrio (Mazzone et al., 2019).

A superprodução de células T auxiliares foliculares (Tfh) correlaciona-se à autoimunidade sistêmica. Esta mediada por citocinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-12, IL-21), das quais a IL-12 é a principal promotora da proliferação de Tfh em humanos. A ação de antígenos persistentes e a suscetibilidade do indivíduo favorecem a diferenciação e manutenção de células Tfh, caracterizando condições autoimunes crônicas. Estruturas linfoides terciárias são, comumente, encontradas em tecidos com processo inflamatório crônico (Petersone et al., 2018).

Séries de casos publicadas corroboram que alguns pacientes em fase crônica preenchem critérios para artrite reumatoide (AR) e espondiloartrites (EA) (Manimunda et al., 2010; Javelle, 2015) que compõem o grupo de doenças inflamatórias imunomediadas e se diferenciam pela diferença de apresentação clínica, enquanto na AR nota-se a presença de uma sinovite crônica

associada a repercussões sistêmicas, na EA as manifestações inflamatórias são predominantes no esqueleto axial e articulações periféricas (Brandão et al. 2019). Há relatos de exacerbação de psoríase cutânea e de seu início após a resolatividade da doença (Inamadar et al., 2008, Seetharam et al., 2011).

A AR é uma doença de caráter inflamatório mediada por um estímulo autoimune ou infeccioso como o CHIKV. Ensaio genéticos correlacionam a presença de genes (HLA-DRB, HLA-B, HLA-DPB1, JAK-STAT, NF-κB) envolvidos neste processo. Sua fisiopatologia está vinculada à destruição articular irreversível devido à proliferação de fibroblastos e macrófagos na membrana sinovial (Brasil, 2019).

Apesar da patogênese da artropatia gerada pelo CHIKV ainda ser idiopática (Ponnappan and Ponnappan, 2011), existe a associação da capacidade de replicação do CHIKV mediar lesão tissular na articulação a depender da resposta imunológica do hospedeiro (Rulli et al., 2007). Estudos realizados em outros vírus artritogênicos, como o alfavírus, evidenciaram que a patogênese ocorre de maneira direta e indireta. A direta, devido ao dano tecidual e celular relacionado ao processo de replicação viral; a indireta, por meio da ativação do sistema imune nos tecidos-alvos. Não obstante, o mecanismo primordial ressaltado está veiculado à modificação no controle dos processos inflamatórios promovida pela interiorização do RNA viral nas células ou mesmo pela permanência da infecção viral em macrófagos teciduais (Chirathaworn et al., 2010; Goupil et al., 2016).

Diante dos aspectos ressaltados, o presente estudo auxiliará no direcionamento de políticas públicas e investimentos na saúde a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes senis. Este estudo visa analisar os boletins epidemiológicos (BE) da febre chikungunya emitidos pela Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, considerando o período de 2014 a junho de 2020 a fim de construir um perfil diagnóstico da situação epidemiológica de Alagoas (AL), região Nordeste e Brasil.

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo quantitativo, analítico e transversal, baseado na análise dos boletins epidemiológicos (BE) da febre chikungunya emitidos pela Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, considerando o período de 2014 a junho de 2020. Os critérios de inclusão foram os dados epidemiológicos dos casos notificados, confirmados e/ou prováveis da prevalência da febre chikungunya em Alagoas, região Nordeste e Brasil e os dados epidemiológicos de casos confirmados e/ou prováveis de óbitos por febre chikungunya. Os critérios de exclusão foram os

dados epidemiológicos dos casos em investigação e os dados epidemiológicos dos casos com diagnóstico de febre chikungunya descartado. Utilizou-se os programas SPSS e Excel (Microsoft Office ®), ambos para a tabulação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que houve um total de 3.195 casos suspeitos em 2014 até a semana epidemiológica 53, sendo confirmados 2.196. Essa análise foi feita pelo critério laboratorial (140 casos) e critério clínico – epidemiológico (2056 casos). Os municípios de Oiapoque – AP e Feira de Santana - BA, registraram o maior número de casos autóctones presentes no Brasil, sendo Oiapoque – AP (1264 casos) e Feira de Santana – BA (1444 casos). Além dos municípios citados anteriormente, houve notificação em Campo Grande – BA (44 casos), Brasília (3 casos) e Baixa Grande – BA, Matozinhos – Mg e Pedro Leopoldo – MG (esses últimos, todos com registro de 1 caso) (Tabela 1).

Em 2015 foram notificados até a SE 52 um total de 11.113 casos autóctones, tendo como maior aumento a região Nordeste com 8.734 (78,6% das notificações), onde Alagoas identificou 559 (5%) casos. As demais regiões brasileiras registraram 1.530 (Norte – 13,7%), 272 (Centro – Oeste -2,44%), 13 (Sudeste – 0,01%) e 21 (Sul – 0,01%). Os casos confirmados representaram um total de 3444, sendo 866 (Norte – 25,1%), 2.489 (Nordeste – 72,2%), 24 (Centro – Oeste -0,07%), 4 (Sudeste – 0,01%), 1 (Sul – 0%). Dos 2489 casos, Alagoas registrou 60 (2,4%) (Tabela 2).

A análise de casos prováveis notificados no período de 2016 a junho de 2020 possibilitou estabelecer que houve uma redução do número de casos prováveis em todas as regiões brasileiras em sua totalidade (de 271.824 para 48.316), com exceção da região sudeste que teve um aumento de 70.924 casos, considerando o ano de 2016 a 2019 (Tabela 3). Este aumento pode estar associado à prevalência do *Aedes aegypti* em locais cujas residências em sua maioria se localizam na zona urbana. Esta hipótese pode ser confirmada segundo o estudo de Ribeiro et al (2019) que estabelece que o aumento dos casos de arboviroses, em especial, a febre chikungunya está correlacionado ao predomínio de residências na zona urbana; pelo estudo de Camara (2016) que identifica a correlação do aumento do número de casos de arboviroses devido às mudanças climáticas, crescimento urbano desordenado e ações antrópicas; e pelo estudo de Camelo et al. (2019) que corrobora que existe a possibilidade que o aumento do índice pluviométrico e mudanças de temperatura estejam correlacionados à incidência do número de casos de febre chikungunya, entretanto, diferentes fatores também podem estar associados.

Com base no BE de 2016 verificou-se que até a SE 52 foram registrados 271.824 casos prováveis de febre chikungunya, com incidência de 133/100mil habitantes. Já no BE de 2017 notificou-se até a SE 52 uma redução desses números, atingindo valores de 142.131 casos prováveis, e tendo como maior taxa de incidência a região nordeste, chegando a valores de 249,7 casos/100 mil habitantes (Tabela 3).

Além desses valores a taxa de óbito confirmada laboratorialmente foi de 173 óbitos por Chikungunya (Tabela 4). Em 2018 até a SE 52 foram registrados 87.687 casos prováveis, com uma incidência de 42,1 casos/100 mil habitantes e destes 68.962 (78,6%) foram confirmados. Em 2019 foi constatado um aumento nesses números chegando a SE 52 com 132.205 casos prováveis e incidência de 62,9/100 mil habitantes. E em 2020 até o mês de junho (SE 26) foram constatados 48.316 casos prováveis e 23/100 mil habitantes a taxa de incidência (Tabela 3).

Em relação aos números de óbitos também houve uma redução até o ano de 2018, tendo como maior número de vítimas pessoas idosas que possuíam doenças crônicas e senis. Essa presunção pode ser confirmada mediante o estudo de Kohler et al. (2018) que afirma que existe a correlação da febre chikungunya e o desenvolvimento de doenças crônicas e senis principalmente na faixa etária entre 50 – 69 anos e predominantemente no sexo feminino (84%).

Após o ano de 2018, houve um aumento significativo do número de casos prováveis em todas as regiões brasileiras (132.235) e uma taxa de incidência de 62,9 casos por 100 mil habitantes. Assim, observou-se a maior notificação de óbitos por febre chikungunya nesse período (782 óbitos). Valor expressivo quando comparado ao ano de 2017 (36 óbitos).

No período de 2019 a 2020 tanto o número de casos prováveis (48.316) quanto o número de óbitos (415) sofreram decréscimo, pressupondo que esse decréscimo esteja relacionado à adoção de medidas preventivas e diagnósticas mais eficazes para a arbovirose febre chikungunya (Tabela 4). Hipótese essa que pode ser confirmada no estudo de Azevedo, Oliveira e Vasconcelos (2015) que estabelece que a diminuição esteja correlacionada a medidas preventivas e de controle da disseminação vetorial do *Aedes aegypti*, possibilitando o controle do avanço da febre chikungunya e em consequência a não atuação desta arbovirose como fator de risco para o desenvolvimento de doenças reumáticas crônicas. Além disso é importante ressaltar que a partir de março de 2020 iniciou-se a pandemia mediada pelo novo coronavírus o que pode ter possibilitado uma subnotificação ou mesmo diminuição do número de casos visto à adoção de medidas sanitárias mais efetivas e controle ambiental mediante às recomendações estabelecidas pela OMS.

Tabela 1. Registro de casos autóctones de febre de chikungunya até a SE 52 de 2014

Região/ Estado	Casos Confirmados	Casos Confirmados	
		Laboratório	Clínico Epidemiológico
Norte	1530	60	806
Nordeste	8734	56	4
Alagoas	559	472	2017
Centro - Oeste	276	22	2
Sudeste	13	4	0
Sul	21	1	0
Brasil	11133	615	2829

Fonte: Secretária de Vigilância Epidemiológica – MS.

Tabela 2. Registro de casos autóctones de febre de chikungunya até a SE 52 de 2015.

Região/ UF / Município	Casos Notificados	Casos Confirmados	
		Laboratório	Clínico Epidemiológico
Norte	1264	107	1039
Oiapoque	1264	107	1039
Nordeste	1882	29	1017
Feira de Santana - BA	1444	21	826
Riachão do Jacuípe - BA	437	7	191
Baixa Grande - BA	1	1	0
Centro - Oeste	47	4	0
Brasília - DF	3	3	0
Campo Grande - MS	44	1	0
Sudeste	2	2	0
Matozinhos - MG	1	1	0
Pedro Leopoldo - MG	1	1	0
Brasil	3195	140	2056

Fonte: Secretária de Vigilância Epidemiológica – MS.

Tabela 3. Número de casos prováveis de febre chikungunya até a Semana Epidemiológica 26, 2020.

Região/ Estado	Casos Prováveis (n)				
	2016	2017	2018	2019	2020
Norte	8526	16570	9315	4347	902
Nordeste	235136	142131	11287	33901	27541
Alagoas	17200	520	208	1920	68
Centro - Oeste	1800	3679	13862	1064	680
Sudeste	24478	22984	52966	92414	18656
Sul	1884	373	257	479	537
Brasil	271824	185737	87867	132205	48316

Fonte: Secretária de Vigilância Epidemiológica – MS.

Tabela 4. Número de óbitos de febre chikungunya até a Semana Epidemiológica 26, 2020.

Região/ Estado	Óbitos (n)				
	2016	2017	2018	2019	2020
Norte	1	7	0	13	11
Nordeste	197	146	11	95	17
Alagoas	10	0	2	5	0
Centro - Oeste	2	2	7	171	94
Sudeste	16	18	17	472	117
Sul	0	0	1	31	176
Brasil	216	173	36	782	415

Fonte: Secretária de Vigilância Epidemiológica – MS.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se inferir que no presente estudo é um instrumento epidemiológico sobre os casos de febre chikungunya na região NE, em especial, no estado de AL à medida que demonstra existir a correlação da variação (aumento ou diminuição) do número de casos notificados de acordo com a adoção de políticas públicas e sanitárias, sazonalidade e conscientização populacional o que contribui para diminuição ou aumento das doenças reumáticas ocasionadas após infecção por CHIKV.

REFERÊNCIAS

Azevedo RS, Oliveira CS, Vasconcelos PFC. Risco do chikungunya para o Brasil. Rev Saúde Pública 2015.

Borgherini G et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island. Clin Infect Dis 2008; 469-75.

Brandão PLKO et al. Estudo Comparativo das Doenças Inflamatórias Articulares Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatóide. Braz. Ap. Sci. Rev 2020; 4(4).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide; 2019.

Camara TNL. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. Rev Saude Pública 2016.

Camelo LGG et al. Chikungunya pacientes infectados casos e a relação com a mudança climática em Alagoas, Brasil. Braz. J. Hea. Rev. 2019; 2(1).

Castro APCR, Lima RA, Nascimento JS. Chikungunya: vision of the pain clinician. Rev. Dor 2016 ; 4(17) : 299-302.

Chaaithanya IK et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. Indian J Med Res. 2014; 140 : 142-5.

Chirathaworn C et al. Serum IL-18 and IL-18BP levels in patients with chikungunya virus infection. Viral Immunol 2010; 113–7.

Chopra A et al. Acute chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. Epidemiol Infect 2012; 842-50.

Couturier E. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 1315–22.

Dupuis-Maguiraga L et al. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6.

Essackjee K et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. Postgrad Med J 2013; 89: 440–7.

Faria NR et al. Epidemiology of chikungunya virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. PLoS Curr 2016.

Genderen FTV et al. First chikungunya outbreak in Suriname: clinical and epidemiological features. PLoS Negl Trop Dis 2016; 10.

Gerardin P et al. Predictors of chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the Telechik cohort study. Arthritis Res Ther 2013; 15.

Goupil BA et al. Novel lesions of bones and joints associated with chikungunya virus infection in two mouse models of disease: new insights into disease pathogenesis. *PLoS One* 2016.

Hoarau JJ et al. Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010; 5914–27.

Inamadara AC et al. Manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* 2008.

Javelle E. Management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2015.

Köhler LIA et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. *Rev Soc Bras Clin Med* 2018; 16(1).

Manimunda SP et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 392-9.

Marques CDL et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. *Rev. Bras. Reumatol* 2017; 2(57).

Mazzone R et al. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. *Clinical Epigenetics* 2019.

Petersen L et al. T Cell/B Cell Collaboration and Autoimmunity: an Intimate Relationship. *Frontiers in Immunology* 2018; 9.

Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and Immune Function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal* 2011; 8(14): 1551-85.

Queyriaux B et al. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet. Infect. Dis.* 2008.

Ribeiro TM et al. Perfil epidemiológico dos casos de arboviroses do município de Campos dos Goytacazes/RJ. *Revista Perspectivas Online: Biológicas & Saúde* 2019 9(31).

Rodriguez-Morales AJ et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda. *F1000Research* 2016.

Rodriguez-Morales AJ et al. Prevalence of post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1849–58.

Rulli NE et al. The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1102:96–108.

Schilte C et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7.

Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol* 2011.

Sissoko D et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009.

Thiberville SD et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island south-west Indian ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013.

Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(3): 306-311.

Win MK et al. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J. Clin Virol* 2010; 111-4.

Yaseen HM et al. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15.