CHIKUNGUNYA CRÔNICA: mecanismos envolvidos na persistência da dor e da inflamação articular

Carolina Mittestainer Nunes[1]

Paolla Algarte Fernandes[2]

RESUMO

A Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), transmitida pelos mosquitos Aedes aegypti e Aedes albopictus. Desde 2014, a doença se disseminou em todo o Brasil, tornando-se um desafio de saúde pública. Este estudo, baseado em revisão bibliográfica de caráter descritivo e explicativo, analisou artigos científicos publicados entre 2015 e 2025, além de documentos oficiais do Ministério da Saúde, com o objetivo de compreender os fatores que favorecem a cronificação da doença. Os resultados mostram que até 50% dos infectados evoluem para manifestações persistentes, caracterizadas por poliartralgia incapacitante, rigidez, edema articular e, em alguns casos, artrite erosiva. Esse quadro está relacionado com fatores de riscos relacionado a idade, sexo, presença de comorbidades específicas e o padrão de resposta inflamatória desenvolvido pelo indivíduo. Do ponto de vista imunopatológico, observam-se ativação contínua de células imunológicas e secreção prolongada de citocinas pró-inflamatórias, associadas à manutenção da inflamação articular. Para o tratamento da fase crônica, existem algumas classes de fármacos que estão disponíveis para a escolha. A decisão para seguimento do tratamento envolve a avaliação individual relacionada a resposta as medicações e aos sintomas de apresentação.

Palavras Chaves: “Vírus Chikungunya”; “Mediadores da Inflamação”; “Dor Musculoesquelética”; “Dor Crônica”.

ABSTRACT

Chikungunya is an arboviral disease caused by the Chikungunya virus (CHIKV), transmitted by the Aedes aegypti and Aedes albopictus mosquitoes. Since 2014, the disease has spread throughout Brazil, becoming a public health challenge. This study, based on a descriptive and explanatory literature review, analyzed scientific articles published between 2015 and 2025, as well as official documents from the Ministry of Health, with the aim of understanding the factors that contribute to the chronification of the disease. The results show that up to 50% of those infected develop persistent manifestations, characterized by disabling polyarthralgia, stiffness, joint edema, and, in some cases, erosive arthritis. This condition is associated with risk factors such as age, sex, the presence of specific comorbidities, and the pattern of inflammatory response developed by the individual. From an immunopathological perspective, continuous activation of immune cells and prolonged secretion of pro-inflammatory cytokines are observed, contributing to the maintenance of joint inflammation. For the treatment of the chronic phase, several classes of drugs are available for selection. The decision regarding treatment follow-up involves an individual assessment related to the response to medications and the presenting symptoms.

Keywords: “Chikungunya virus”; “Inflammation Mediators”; “Musculoskeletal Pain”; “Chronic Pain”.

[1] Fabiana de Sousa Vieira- Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.
[2] Paolla Algarte Fernandes- Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

INTRODUÇÃO

A Chikungunya é uma arbovirose provocada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um vírus enzoótico de RNA pertencente à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*, cuja transmissão ocorre por meio da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* previamente infectadas. No ser humano, o período de incubação intrínseco — intervalo entre a infecção e o aparecimento dos sintomas — varia geralmente de três a sete dias, podendo oscilar entre um e doze dias, enquanto no vetor (período de incubação extrínseco), esse processo dura, em média, dez dias. A fase de viremia, em que o vírus circula no sangue do indivíduo infectado, pode estender-se por até dez dias, iniciando-se aproximadamente dois dias antes do surgimento das manifestações clínicas e persistindo por mais oito dias (Kohler, 2018 et al.; Souza et al., 2024).

Além da transmissão vetorial, ressalta-se ainda a possibilidade de transmissão vertical, especialmente quando gestantes se encontram em fase de viremia nos dias próximos ao parto, o que pode ocasionar infecção neonatal e quadros clínicos graves em recém-nascidos. Ademais, embora rara, a transmissão interpessoal pode ocorrer por meio de transfusão sanguínea, caso o doador esteja na fase virêmica (Bartholomeeusen et al., 2023; Ministério da Saúde, 2024).

A infecção pelo CHIKV representa um importante desafio de saúde pública. O vírus foi identificado pela primeira vez por pesquisadores na década de 1950, quando foi isolado na Tanzânia, em 1952. Posteriormente, quando foi introduzido no continente americano em 2013, o vírus rapidamente provocou surtos significativos em países da América Central e em ilhas do Caribe. No Brasil, os primeiros casos autóctones foram confirmados laboratorialmente em 2014, nos estados do Amapá e da Bahia. Desde então, o Chikungunya tem se espalhado progressivamente por todo o território nacional, com transmissão atualmente registrada em todos os estados brasileiros (Ministério da Saúde, 2024).

Historicamente, a região Nordeste concentrava as maiores taxas de incidência da doença. No entanto, o cenário epidemiológico passou por mudanças importantes nos últimos anos, especialmente em 2023, quando foi observada uma expansão territorial relevante, com aumento expressivo de casos na Região Sudeste (Ministério da Saúde, 2024).

Do ponto de vista clínico, a Chikungunya se caracteriza principalmente por febre de início súbito, dor articular intensa e edema, sintomas que podem ser debilitantes e persistentes. Além do comprometimento articular, manifestações extra-articulares também podem estar presentes, como: na pele, nos rins, no sistema nervoso, no sistema cardiovascular, nos olhos e no sistema gastrointestinal, e em casos mais graves, a infecção pode evoluir com complicações que exigem internação hospitalar, podendo inclusive levar ao óbito. A arbovirose pode se manifestar nas fases aguda, subaguda e crônica, que se diferenciam no tempo em que os sintomas persistem, na intensidade e nos sinais ou queixas (Ministério da Saúde, 2024).

Diante desse contexto, compreender os padrões de disseminação, manifestação clínica e impacto da doença é fundamental para entender o curso do quadro clínico apresentado na fase crônica e os mecanismos imunológicos e fisiológicos envolvidos na persistência da dor e da inflamação articular, além de assimilar as alterações laboratoriais com os acometimentos e apresentar possíveis estratégias para o tratamento dessa apresentação clínica.

METODOLOGIA

A pesquisa apresentada neste trabalho tem como base uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e explicativo. Seu objetivo principal é compreender os fatores que influenciam ou favorecem a ocorrência da cronicidade da Chikungunya e as condições que contribuem para a perseverança das manifestações principais, que são a dor e a inflamação nas articulações, que causa artralgias. Para isso, foram consultadas obras e artigos científicos que possibilitam uma análise mais aprofundada sobre o tema, contribuindo para uma compreensão mais clara e acessível do assunto em questão.

O referencial teórico desta pesquisa foi construído a partir da análise de artigos científicos disponíveis em bases de dados como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, além de livros especializados no tema, informações epidemiológicas e científicas publicadas no site do Ministério da Saúde e, também, da 2ª edição do guia de manejo clínico da Chikungunya, publicado pelo Ministério da Saúde em 2024. Para nortear as buscas, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Chikungunya”, “Chikungunya crônica”, “artralgia”, “hipernocicepção”, “inflamação”, “tratamento” e “doença articular”.

Foi considerado como definição da Chikungunya crônica, manifestações musculoesqueléticas, edema articular e artralgia que perduram por período superior a 3 meses (90 dias) e que podem estar relacionadas a outros sintomas extra articulares. O padrão para seleção dos materiais da pesquisa levou em consideração o diagnóstico sorológico da infecção e a postergação que ultrapassa o período de apresentação dos sintomas da fase aguda e subaguda da arbovirose.

Os critérios de inclusão adotados para esta revisão abrangeram estudos originais publicados no período de 2015 a 2025. Foram selecionados artigos que abordavam a delimitação do tema, avaliando como se manifestam os padrões dos sintomas, os grupos mais acometidos, a qualidade de vida e os padrões imunológicos afetados e alterados.

Foram incluídos textos em português, inglês e espanhol, além de estarem como publicações susceptíveis a escolha artigos científicos, revisões bibliográficas, resumos simples, relatos de caso e estudos transversais.

DESENVOLVIMENTO

A infecção pelo vírus Chikungunya representa um problema crescente de saúde pública no Brasil, tanto pela sua alta transmissibilidade quanto pela significativa proporção de casos que evoluem para manifestações crônicas, especialmente de natureza musculoesquelética. O termo “Chikungunya”, de origem africana, significa “andar curvado”, em referência à postura corporal característica dos pacientes acometidos por intensa dor articular, principalmente nos estágios iniciais da doença. Essa dor, ou artralgia, pode persistir

por meses após a infecção aguda, impactando diretamente a qualidade de vida dos indivíduos e sua capacidade de realizar atividades diárias básicas (HONÓRIO, 2015).

O vírus Chikungunya (CHIKV) é inoculado no hospedeiro por meio da picada do mosquito vetor, penetrando nos capilares subcutâneos e infectando células como macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Apesar da replicação inicial limitada na derme, os vírions são rapidamente transportados para os órgãos linfoides secundários, disseminando-se pela corrente sanguínea e atingindo tecidos como fígado, músculos, articulações e linfonodos periféricos. Nestes locais, a replicação viral é acentuada e acompanhada por uma intensa resposta inflamatória, com destaque para a infiltração de células mononucleares, especialmente macrófagos (KOHLER et al., 2018).

A fase aguda da infecção, que pode durar até 14 dias, é caracterizada por febre alta de início súbito, intensa poliartralgia envolvendo grandes e pequenas articulações, erupções cutâneas maculopapulares, edema articular, fadiga, mialgia, náuseas e vômitos. Em idosos, é comum a manifestação afebril, mas com dor articular intensa (BRITO et al., 2020a; DA SILVA SOUSA et al., 2023). Após esse período, muitos pacientes evoluem para a fase subaguda, também chamada de pós-aguda, com duração média de 15 a 90 dias. Nessa fase, os sintomas persistem mesmo com o desaparecimento da febre, sendo comuns a intensificação da dor articular, presença de tenossinovite, rigidez matinal, dor neuropática, síndrome do túnel do carpo, astenia e até sintomas depressivos (MARTINS, 2024; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A fase crônica da doença é estabelecida quando os sintomas persistem por mais de 90 dias. Estima-se que cerca de 50% dos infectados evoluam para esse estágio, que pode durar até três anos, sendo caracterizado por uma poliartralgia generalizada e persistente, muitas vezes incapacitante. As articulações mais acometidas incluem mãos, punhos, joelhos e tornozelos, frequentemente acompanhadas de rigidez matinal e edema articular. Aproximadamente 20% dos casos desenvolvem dor neuropática, um sintoma frequentemente negligenciado. Em alguns pacientes, pode haver progressão para artrite erosiva com deformidades e perda funcional (CAVALCANTE et al., 2022).

A cronificação da Chikungunya é um fenômeno multifatorial, influenciado por fatores imunológicos, clínicos, demográficos e terapêuticos. A literatura mostra que sexo feminino, idade superior a 45 anos, presença de comorbidades como diabetes e doenças articulares pré-existentes, bem como a gravidade dos sintomas durante a fase aguda, estão associados a maior risco de evolução para formas crônicas (HEATH et al., 2018; HUITS et al., 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). A persistência de altos níveis de proteínas inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR) e a presença contínua de anticorpos IgM, são indicativos laboratoriais que corroboram esse risco.

No âmbito imunopatológico, a manutenção da resposta inflamatória mesmo após a eliminação do vírus da corrente sanguínea tem sido amplamente discutida. Evidências apontam para o recrutamento contínuo de células imunes como linfócitos T, células NK e macrófagos para as articulações, onde permanecem ativas e liberam mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-8 e IFN-α. A fagocitose de corpos apoptóticos infectados pode contribuir para a persistência viral nos tecidos, agravando o processo inflamatório e promovendo a degradação da cartilagem articular (KOHLER et al., 2018).

Em relação ao diagnóstico, além dos critérios clínicos amplamente utilizados em regiões endêmicas, destacam-se métodos laboratoriais como o RT-PCR, que detecta o RNA viral até o quinto dia de sintomas, e

os testes sorológicos para IgM e IgG, utilizados a partir do sexto dia. A persistência de IgM e níveis elevados de PCR são frequentemente observados em pacientes com evolução crônica da doença. Nos casos com comprometimento neurológico, a detecção viral pode ser feita até 60 dias após o início dos sintomas, inclusive em amostras de líquor (FERREIRA et al., 2020; MARQUES et al., 2017).

O tratamento da Chikungunya varia conforme a fase da doença. Na fase aguda, são recomendados analgésicos para o controle da dor, sendo contraindicados os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devido ao risco de sangramento. Já na fase subaguda, a escolha do tratamento depende da presença de processo inflamatório, com uso de AINEs em casos não inflamatórios e corticosteroides em casos de artrite ou tenossinovite. Na fase crônica, além de analgésicos, opioides e corticosteroides de forma temporária, utiliza-se a hidroxicloroquina como primeira linha. Em casos refratários, o metotrexato é indicado, e, se persistirem os sintomas, o paciente deve ser encaminhado ao reumatologista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

É importante ressaltar que os impactos da Chikungunya crônica vão além da esfera clínica. A persistência da dor articular, com limitação funcional, rigidez e perda da qualidade de vida, compromete a produtividade, a autonomia e a saúde mental dos pacientes acometidos. Esses aspectos evidenciam a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas, bem como de políticas públicas que garantam o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a reabilitação funcional dos pacientes.

Assim, compreende-se que a Chikungunya crônica não deve ser vista como uma complicação rara, mas como uma possível evolução da infecção inicial. Os dados aqui discutidos reforçam a importância do acompanhamento prolongado dos pacientes infectados, especialmente dos que pertencem a grupos de risco, e do investimento contínuo em pesquisas que possibilitem o desenvolvimento de terapias mais eficazes e estratégias preventivas.

Além disso, torna-se fundamental que os sistemas de vigilância epidemiológica aprimorem o monitoramento de casos com evolução prolongada, com a finalidade de identificar padrões regionais e populações mais vulneráveis à cronificação. O mapeamento dessas ocorrências pode orientar políticas públicas voltadas não apenas à contenção da transmissão viral, mas também à estruturação de redes de cuidado específicas para doenças reumatológicas pós-virais, como a Chikungunya.

Por fim, a inclusão da abordagem da Chikungunya crônica nos programas de educação em saúde, tanto para profissionais quanto para a população em geral, é uma medida estratégica para aumentar a conscientização sobre a gravidade da doença. A desmistificação da ideia de que a Chikungunya é uma arbovirose exclusivamente autolimitada pode contribuir para a adesão a tratamentos prolongados, ao acompanhamento especializado e à adoção de medidas preventivas com maior rigor, impactando positivamente na gestão da doença em nível individual e coletivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, portanto, que a cronicidade da infecção pelo vírus Chikungunya representa um desafio relevante tanto para a prática clínica quanto para o sistema de saúde, sobretudo em razão do impacto funcional e psicossocial decorrente das manifestações musculoesqueléticas persistentes. Os dados desta revisão evidenciam que fatores como idade acima de 45 anos, sexo feminino, presença de comorbidades e

resposta inflamatória exacerbada na fase aguda estão fortemente associados à progressão para formas crônicas. Do ponto de vista fisiopatológico, destaca-se a ativação contínua de células imunológicas e a liberação prolongada de mediadores inflamatórios, os quais contribuem para a perpetuação da dor e da rigidez articular. O manejo clínico da fase crônica ainda não dispõe de protocolos padronizados, entretanto o uso de fármacos analgésicos, opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e imunomoduladores tem demonstrado resultados promissores. Assim, o reconhecimento precoce dos fatores de risco, aliado a um acompanhamento multidisciplinar baseado em evidências, configura-se como estratégia essencial para reduzir os efeitos incapacitantes da doença.

Adicionalmente, destaca-se a necessidade de capacitação contínua dos profissionais de saúde, especialmente os da atenção primária, para o diagnóstico precoce e manejo adequado dos casos com risco de evolução crônica. A identificação de sintomas persistentes deve ser acompanhada de critérios clínicos objetivos e exames laboratoriais, como os níveis de proteína C reativa e a sorologia específica para CHIKV, os quais podem funcionar como marcadores prognósticos importantes. Essa abordagem possibilita intervenções terapêuticas mais oportunas e eficazes, além de promover a individualização do tratamento de acordo com as particularidades clínicas de cada paciente.

Do ponto de vista das políticas públicas, torna-se imprescindível que os serviços de saúde implementem estratégias que garantam o acesso contínuo ao cuidado, incluindo consultas especializadas com reumatologistas, reabilitação física e apoio psicossocial. A Chikungunya crônica, por seu potencial incapacitante, demanda uma abordagem integral que considere não apenas os aspectos biológicos da doença, mas também os determinantes sociais que podem agravar sua evolução, como condições socioeconômicas desfavoráveis e barreiras de acesso ao sistema de saúde. Investimentos em campanhas de educação em saúde e em ações voltadas à prevenção da proliferação do vetor também são fundamentais para a contenção da arbovirose e suas consequências a longo prazo.

Por fim, reforça-se a importância de novos estudos clínicos e epidemiológicos voltados à compreensão dos mecanismos imunopatológicos que sustentam a cronificação da infecção pelo vírus Chikungunya. Investigações sobre biomarcadores preditivos, eficácia de tratamentos imunomoduladores e abordagens terapêuticas integrativas poderão contribuir para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais eficazes. A superação dos impactos da doença, portanto, depende de um esforço coordenado entre ciência, clínica e gestão em saúde pública, com foco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

BARTHOLOMEEUSEN, K. et al. Chikungunya fever. **Nat. Rev. Dis. Primers**, v. 9, n. 1, p. 17, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024497/.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Chikungunya*. **Governo do Brasil, 2024**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/chikungunya. Acesso em: 18 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 1 a 32, 2024*. **Brasília: MS, 2024**. Disponível em: https://www.gov.br/saude. Acesso em: 19 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Chikungunya: manejo clínico* [recurso eletrônico]. 2. ed. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2024. 72 p. ISBN 978-65-5993-705-9. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2024/guia-chikungunya-manejo-clinico-2o-edicao.pdf. Acesso em: 18 abr. 2025.

BRITO, C. A. A. et al. Update on the treatment of musculoskeletal manifestations in chikungunya fever: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20190517, 31 jul. 2020a. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/QkJVqzXqTCH8j9NFSwcT9Zh/?lang=en.

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. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/wxHdb6szgpbz8Msv6Lsdghs/?lang=pt.

CERVINO, Reitz Barbosa; CAMPOS, André Luiz Baião. Relação entre o quadro clínico e os impactos sobre a qualidade de vida e funcionalidade de indivíduos acometidos pela Chikungunya Crônica: revisão sistemática de estudos de coorte realizados na América Latina a partir de 2013. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 11707-11725, 2022.

DA SILVA SOUSA, Sêmilly Suélen et al. Características clínicas e epidemiológicas das arboviroses epidêmicas no Brasil: Dengue, Chikungunya e Zika. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 7, p. e13518-e13518, 2023. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/13518.

DE CASTRO, Andressa Silva et al. Mapa de evidências sobre tratamento da chikungunya. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 48, p. e99, 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11500240/.

FERREIRA, M. L. B. et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Lancet Neurol.**, v. 19, n. 10, p. 826-839, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949543/.

HEATH, C. J. et al. The identification of risk factors for chronic chikungunya arthralgia in Grenada, West Indies: a cross-sectional cohort study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, 1 jan. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308412/.

HONÓRIO, Nildimar Alves et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de saude publica**, v. 31, p. 906-908, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/a/yVbwrgkxmx7sm7Ckj364G8N/?lang=pt.

HUITS, R. et al. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. **PLoS ONE,** v. 13, n. 4, p. 1–21, 2018. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196630.

MARTINS, Clara Fernanda Ribeiro. Análise da história natural da chikungunya e abordagem da doença na atenção primária à saúde. **Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 16, n. 1, p. 9-9, 2024. Disponível em: https://revista.cpaqv.org/index.php/CPAQV/article/view/1931.

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. 421-437, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/HXDFz7knsbSW3ZkF5V43XWr/abstract/?lang=pt.

KOHLER, Liza Ingride 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. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/884985/16-1_treze.pdf.

LEMOS, Joselanny Ferreira de et al. Prevalência, articulações acometidas e intensidade das artralgias em indivíduos na fase crônica da febre Chikungunya. **BrJP**, v. 4, p. 108-112, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/FdLYTXVf8MFtynPvDKCszVM/?lang=pt&format=pdf.

RIBEIRO, G. S. et al. *Factors Associated with Chikungunya Virus Chronicity in Endemic Areas*. ***Viruses*****,** Basel, v. 16, n. 11, p. 1679, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4915/16/11/1679.

SOUZA, W. M. et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. **Lancet Regional Health**, v. 30, 2024. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00247-8/fulltext.