



NOTATÉCNICA

0011/24



CHIKUNGUNYA CRÔNICA



AUTORES

Thatiane Bárbara de Barros

Maria Aduclecia de Lima

Sarah Magalhães Ribeiro Mata

Camila Campos Dutra

Luciene Alves Moreira Marques

Tiago Marques dos Reis

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS (CIM)

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

E-mail: cimunifal@gmail.com

Instagram: @cim.unifal

Facebook: Cim Unifal-MG

Site: www.unifal-mg.edu.br/cim

Telefone: (35) 99136-0717

Dra. Luciene Alves Moreira Marques

Dr. Ricardo Radighieri Rascado



011/2024

CHIKUNGUNYA CRÔNICA: CARACTERIZAÇÃO E MANEJO DA DOENÇA**INTRODUÇÃO**

A chikungunya é uma arbovirose cujo agente etiológico é o vírus chikungunya (CHIKV), do gênero Alphavirus. Consiste em uma doença febril aguda caracterizada pela artralgia potencialmente debilitante (SILVA FILHO et al., 2020). A transmissão ocorre por meio da picada de insetos vetores do gênero Aedes ou por transmissão vertical (in utero) da mãe para o feto (FIOCRUZ, 2019).

A doença pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica (ou longa). Durante a fase aguda, os sintomas mais relatados são febre alta, dor de cabeça, fotofobia e erupção cutânea maculopapular (área plana e vermelha na pele coberta por pequenas saliências confluentes - reação alérgica) (CAVALCANTI, 2022).

A fase subaguda é caracterizada por fadiga e sintomas articulares, com duração de 21 a 90 dias após o início dos sintomas. Por sua vez, a fase crônica se caracteriza pela artralgia, que pode persistir por meses ou anos de forma debilitante, como anteriormente citado, e com poliartrite (inflamação simultânea de várias articulações) (BARTHOLOMEEUSEN et al., 2023; SOUZA et al., 2024).

Os grupos populacionais identificados como mais propensos a desenvolver doença grave incluem lactentes, idosos e indivíduos imunocomprometidos (HENDERSON et al., 2023).

Sintomas da chikungunya crônica

A fase crônica da doença pode seguir um padrão semelhante à artrite reumatoide, espondiloartrite periférica, artrite indiferenciada e fibromialgia, mas sem evidências de associação a autoimunidade. As sequelas de longo prazo incluem artralgia, rigidez articular, inchaço e tendinite, bem como alopecia e depressão. A dor nas articulações afeta ambos os lados do corpo de maneira simétrica, sendo mais comum nos pulsos, mãos, tornozelos e pés, joelhos, cotovelos e outras articulações. A rigidez matinal pode ser especialmente intensa (MOURAD; MAKHANI; CHEN, 2022; PATHAK; MOHAN; RAVINDRAN, 2019; HENDERSON et al., 2023)

Página 3 de 11

Num estudo realizado em 2008 durante uma epidemia de chikungunya crônica em Karnataka, um estado no sudoeste da Índia, os sintomas mais comuns (na fase aguda, pós-aguda e crônica) relatados foram dor nas articulações (98%), febre (85%), inchaço nas articulações (53%), erupção cutânea (50%), fadiga (49%) e dor de cabeça (38%) (HUCKE; BERTEHORN-WILLMANN; BUGERT, 2021). Após nove meses, 51% dos pacientes foram curados e 49% evoluíram para o estado crônico da doença. Os pesquisadores verificaram que a artrite causada pelo CHIKV é erosiva inflamatória crônica.

Alguns estudos mostraram que as características clínicas da artrite crônica por chikungunya são semelhantes à artrite reumatoide, atendendo, inclusive, aos critérios de diagnóstico de artrite reumatoide do *American College of Rheumatology* (FRANKEL et al., 2021). Nesse contexto, a maioria dos pacientes com artrite crônica por chikungunya são de meia-idade (40 a 60 anos) e mulheres, como ocorre na artrite reumatóide. As articulações comumente afetadas incluem as metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e dos punhos, bem como os joelhos e tornozelos, em um padrão poliarticular simétrico. Edema articular, bursite e tendinite podem ocorrer, assim como fadiga, insônia, mialgias, rigidez matinal, problemas de memória ou concentração e astenia ou depressão, da mesma forma que acontece nos pacientes com artrite reumatoide e fibromialgia coexistente (AMARAL; BILSBORROW; SCHOEN, 2019).

É difícil estimar a proporção de pacientes que progridem para a artrite por chikungunya, mas acredita-se que 4,1% a 78,6% dos pacientes com artrite por chikungunya progridem para a fase crônica e que de 40% a 80% dos pacientes apresentem a doença em sua forma crônica. As razões para essa variabilidade significativa não são claras nos estudos epidemiológicos disponíveis. Fatores como idade acima de 45 anos, alta carga viral durante a fase aguda, genótipo do CHIKV e resposta imunológica severa na fase pós-virêmica são preditores do desenvolvimento de sintomas crônicos. Ademais, pacientes com osteoartrite subjacente são mais propensos a serem afetados. A prevalência relatada de surtos de dor articular varia e pode depender da duração do acompanhamento, mas a maioria das estimativas sugere que um quarto dos pacientes é afetada em um ano (BARTHOLOMEEUSEN et al., 2023; PATHAK; MOHAN; RAVINDRAN, 2019).

Um estudo epidemiológico realizado na Colômbia encontrou que cerca de 25% dos pacientes permaneceram sintomáticos com dor articular após 20 meses de acompanhamento (RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016). Resultados semelhantes foram relatados em uma meta-análise de estudos sobre infecção

pós- chikungunya. O reumatismo inflamatório crônico estava presente em 25% dos casos e a artrite crônica em 14% dos casos (CHANG et al., 2018; PATHAK; MOHAN; RAVINDRAN, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico da chikungunya crônica requer uma abordagem específica para diferenciar seus sintomas de outras doenças reumatológicas. Inicialmente, pacientes devem ser testados para anticorpos IgM e IgG anti-CHIKV. Os anticorpos IgG começam a aparecer cerca de duas semanas após o início dos sintomas e podem persistir por anos (PATHAK et al., 2019; SOUZA; et al., 2024). Um resultado positivo para IgG indica uma infecção prévia por chikungunya, mas não necessariamente que os sintomas atuais são consequência direta dessa infecção anterior.

Na artrite crônica após a infecção por chikungunya, é recomendável verificar a sorologia para artrite autoimune e realizar testes adicionais para diagnósticos diferenciais com outras doenças reumatológicas. Entre esses testes adicionais, recomenda-se analisar o fator reumatoide (FR), que é utilizado para diferenciar a artrite reumatoide de outras causas de poliartrite, e o anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP), importante devido à sua alta especificidade para a artrite reumatoide. Para diagnóstico diferencial de espondiloartrite, deve-se realizar o teste para o antígeno leucocitário humano B27 (BRITO et al., 2020; PATHAK et al., 2019).

O diagnóstico da chikungunya crônica requer: i) manifestação clínica (geralmente poliartrite semelhante à artrite reumatoide); ii) ausência de diagnóstico definitivo de artrite ou de sintomas persistentes de artrite anteriores ao diagnóstico da chikungunya crônica (MOURAD; MAKHANI; CHEN, 2022)

Avaliar cuidadosamente o histórico clínico do paciente é fundamental, considerando o tempo entre a possível exposição ao vírus e o desenvolvimento dos sintomas (SOUZA, 2024). Um histórico clínico detalhado ajuda a diferenciar a artrite viral crônica causada pelo CHIKV de outras formas de artrite, garantindo um diagnóstico preciso e um tratamento mais eficaz para os pacientes afetados.

Tratamento e monitoramento dos casos

Até o momento, não há tratamento antiviral específico ou mesmo vacina preventiva para chikungunya. A terapia utilizada é de suporte sintomático, hidratação e repouso. O tratamento da chikungunya crônica deve ser adaptado às necessidades específicas de cada paciente. Na fase aguda, podem ser utilizados

analgésicos, como dipirona ou o paracetamol. Entre eles, recomenda-se o paracetamol (500 mg - 1.000 mg) com um intervalo entre doses de 4 a 6 horas, conforme necessário, sem ultrapassar a dose máxima diária não de 4.000 mg (4 g) para evitar o risco de toxicidade hepática, ibuprofeno (400 mg) três vezes ao dia, diclofenaco (50 mg) duas vezes ao dia, naproxeno (250 mg) duas vezes ao dia. Também pode ocorrer o uso corticosteroides como prednisolona oral (5 mg a 10 mg/dia) no máximo 6–8 semanas. Durante esse período, é recomendado que ocorra o desmame gradual dos corticosteroides para minimizar os efeitos colaterais associados ao uso prolongado. Em caso de sinovite e tenossinovite confirmadas, reduzir para 1–2 semanas (AMARAL; BILSBORROW; SCHOEN, 2019; CAMPOS et al., 2020; BRITO et al., 2020).

Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) como metotrexato (MTX), sulfassalazina e hidroxicloroquina (HCQ) são frequentemente utilizados devido às semelhanças clínicas com a artrite reumatoide (AMARAL; BILSBORROW; SCHOEN, 2019). A HCQ, inclusive, é o fármaco de primeira escolha em função de seus efeitos anti-inflamatórios no controle da artrite e da dor musculoesquelética, bem como pela sua potencial ação antiviral e por sua segurança quando comparada ao MTX (BEN-ZVI et al., 2012; THIBERVILLE et al., 2013).

A HCQ pode ser usado em combinação com MTX (7,5 mg a 25 mg/semana) ou sulfassalazina (1 g a 3 g/dia) (MOURAD O, MAKHANI L, CHEN LH, 2022; BARTHOLOMEEUSEN et al., 2023). Pode causar distúrbios visuais, hematológicos, alopecia e outros, com maior risco de efeitos adversos em pacientes com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase, enzima com papel crucial no metabolismo celular, especialmente nas células vermelhas do sangue), insuficiência hepática, porfiria, psoríase, miopatias e cardiomiopatia. A toxicidade oftalmológica é rara e relacionada ao tempo de uso, ocorrendo em menos de 1% dos casos após 5 anos e menos de 2% após 10 anos (FARIA et al., 2017).

Os principais efeitos adversos do MTX são hepatotoxicidade, mielotoxicidade e efeitos gastrointestinais, fazendo-se necessário ajuste de dose em pacientes com função renal alterada. Destaca-se, entretanto, que o medicamento é contraindicado em casos de clearance de creatinina menor que 30 ml/min. A suplementação regular de ácido fólico durante o uso de MTX é importante para neutralizar os efeitos colaterais relacionados à sua atividade antifolato e citotóxica. O ácido fólico ajuda a reduzir náuseas, vômitos, dor abdominal, estomatite e elevação de enzimas hepáticas. Recomenda-se a

administração de 5 mg a 10 mg de ácido fólico por semana, 12 a 24 horas após o uso de MTX, podendo também ser administrado diariamente (FARIA et al., 2017; HORBYLON et al., 2019).

Para pacientes que não respondem adequadamente aos DMARDs, a terapia biológica com inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi) é recomendada, especialmente em casos resistentes ao tratamento convencional (PATHAK et al., 2019).

A abordagem homeopática também foi explorada: o primeiro estudo sobre o assunto, realizado por Wadhwani e colaboradores (2013), mostrou resultados promissores, embora também tenha ponderado que mais pesquisas seriam necessárias para confirmar sua efetividade e segurança. Os medicamentos homeopáticos testados incluíram *Lycopodium*, brometo de rádio, *Arnica montana*, *Bryonia alba*, *Rhus toxicodendron*, *Ignatia amara*, *Calcarea carbonica*, *Calcarea phosphorica*, *Lachesis muta*, *Natrum muriaticum* e *Phytolacca decandra*. Por sua vez, o estudo de Millsapps, Underwood e Barr (2022) revelou que 90% dos pacientes com artrite crônica decorrente de chikungunya se curaram em média após 32,5 dias do início do tratamento homeopático e nenhum deles precisou continuar com a terapia convencional.

A fisioterapia é essencial no tratamento, ajudando na recuperação funcional e alívio dos sintomas. Além disso, terapias alternativas como acupuntura e atividades físicas podem complementar o tratamento farmacológico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A educação do paciente sobre a doença e o manejo dos sintomas também contribuem para o sucesso do tratamento (BRITO et al., 2020).

Durante o monitoramento da fase crônica da chikungunya, é importante realizar exames como radiografias simples para avaliar danos articulares. A ultrassonografia musculoesquelética também pode ser utilizada para diferenciar entre alterações articulares e periarticulares, além de edemas de origem vascular. Esse exame ajuda na identificação de lesões ou erosões ligamentares ou tendíneas e na avaliação da intensidade da inflamação, proporcionando uma abordagem mais precisa para o manejo da doença (BRITO et al., 2020).

Os pacientes devem ser avaliados após oito semanas de tratamento para determinar a resposta clínica. Em caso de resposta favorável, o tratamento deve ser mantido por mais seis meses. Se houver falha na resposta ao tratamento inicial com anti-inflamatórios, o MTX pode ser prescrito. É recomendável que o paciente seja acompanhado por um reumatologista. O tratamento deve ser

continuamente ajustado com base na resposta clínica e nos efeitos adversos dos medicamentos (BRITO et al., 2020).

Prevenção

A prevenção da chikungunya crônica se baseia em evitar os surtos de CHIKV, sendo as duas principais estratégias evitar a picada do mosquito e o controle de vetores. Métodos tradicionais de controle incluem a pulverização em massa de adulticidas e larvicidas ou métodos mecânicos para eliminar a água parada (BARTHOLOMEEUSEN; DANIEL; LABEAUD, 2023; MILLSAPPS; UNDERWOOD; BARR, 2022).

Estratégias individuais de prevenção incluem evitar vetores através do uso de repelente de insetos, vestindo roupas de mangas compridas e calças compridas, tratando roupas e equipamentos com permetrina 0,5%, e hospedando-se em acomodações com telas nas portas e janelas (alternativamente, utilizando rede mosquiteira). Medidas de controle na comunidade incluem eliminar água parada de locais internos e externos onde os mosquitos possam depositar seus ovos, como baldes, plantadores, bebedouros de pássaros e lixeiras (HUCKE; BESTEHORN-WILLMANN; BUGERT, 2021; MILLSAPPS; UNDERWOOD; BARR, 2022).

Medidas de saúde pública para controlar populações de mosquitos com foco em educação em saúde e saneamento são um elemento importante da prevenção de chikungunya. É necessário ampliar a compreensão dos profissionais acerca da dinâmica de incidência e sazonalidade das arboviroses (ELEUTERIO; VELASCO; GOMES; et al., 2023; MOURAD; MAKHANI; CHEN, 2022).

REFERÊNCIAS:

AMARAL, J. K.; BILSBORROW, J. B.; SCHOEN, R. T. Chronic Chikungunya Arthritis and Rheumatoid Arthritis: What They Have in Common. Am J Med. 2020 Mar;133(3): e91-e97. Doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.005. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31705850; PMCID: PMC7385732.

BARTHOLOMEEUSEN, K.; DANIEL, M.; LABEAUD, D. A.; et al. CHIKUNGUNYA FEVER. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 6;9(1):17. Doi: 10.1038/s41572-023-00429-2. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2023 May 19;9(1):26. doi: 10.1038/s41572-023-00442-5. PMID: 37024497; PMCID: PMC11126297.

BEN-ZVI, I.; et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 42, p. 145-153, 2012.

BRITO, C. A. A.; MARQUES, C. D. L.; FALCÃO, M. B.; et al. Atualização no tratamento das manifestações musculoesqueléticas na febre chikungunya: uma diretriz. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53: e20190517. Doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0517-2019>

CAMPOS, R. K. G. G.; VIEIRA, R. C.; MANIVA, S. J. F. C.; et al. Manejo clínico da suspeita de febre de chikungunya: conhecimento de profissionais de saúde da atenção básica. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*, p. 246-251, 2020.

CAVALCANTI, T. Y. V. L.; PEREIRA, M. R. , PAULA, S. O.; FRANCA, R. F. O. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses*. 2022 May 5;14(5):969. doi: 10.3390/v14050969. PMID: 35632709; PMCID: PMC9147731.

CHANG, A.Y.; ENCINALES, L.; PORRAS, A.; et al. Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):578-584. Doi: 10.1002/art.40384. PMID: 29266783; PMCID: PMC7928267.

ELEUTERIO, A.; VELASCO, T.; GOMES, M. D. S.; et al. Incidence and seasonality of Chikungunya cases in the state of Rio de Janeiro, 2017-2020. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*, v. 15, n. 1, 2023.

FIOCRUZ. Chikungunya: sintomas, transmissão e prevenção. 2022. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/chikungunya-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em 27 jul. 2024.

FRANKEL, L.; BATHON, J. M.; ENGLAND, B. R.; et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 73, Nº. 7, July 2021, 924–939. DOI 10.1002/acr.24596.

FARIA, ANA CAROLINA ET AL. Chikungunya: Manejo Clínico. 2017. Disponível em: https://www.saude.pi.gov.br/uploads/warning_document/file/275/chikungunya-novo-protocolo.pdf. Acesso em 01 Ago. 2024.

HENDERSON, S. F.; GHASANI, K. A.; FINDLAY-GREENE, F.; BOWOLAKSONO, A.; SASMONO, R. T.; et al. Evolution and immunopathology of chikungunya virus informs therapeutic development. *Dis Model Mech*. 2023 Apr 1;16(4): dmm049804. Doi: 10.1242/dmm.049804. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37014125; PMCID: PMC10110403.

HUCKE, F. I. L.; BESTEHORN-WILLMANN, M.; BUGERT, J. J. Prophylactic strategies to control chikungunya virus infection. *Virus Genes*. 2021 Apr;57(2):133-150. Doi: 10.1007/s11262-020-01820-x. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33590406; PMCID: PMC7883954.

HORBYLON, A. J. G.; MISIARA, F. P.; KRÜGER, G. S.; PEREIRA, M. R.; DE MOURA, S. M. R.; TEODORO, R. B. Pansinusite e Osteomastoidite Crônica Bilateral em Paciente com Granulomatose com Poliangeíte. *Crônicas da Febre Chikungunya*. Revista Reumatominas, edição 2, p. 22, 2019.

MILLSAPPS E. M., UNDERWOOD E. C., BARR K. L. Development and Application of Treatment for Chikungunya Fever. *Res Rep Trop Med*. 2022;13:55-66. Doi: <https://doi.org/10.2147/RRTM.S370046>

MOURAD, O.; MAKHANI, L.; CHEN, L. H. Chikungunya: An Emerging Public Health Concern. *Curr Infect Dis Rep.* 2022;24(12):217-228. doi: 10.1007/s11908-022-00789-y. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36415286; PMCID: PMC9672624.

PATHAK, H.; MOHAN, M. C.; RAVINDRAN, V. Chikungunya arthritis. *Clin Med (Lond).* 2019 Sep;19(5):381-385. doi: 10.7861/clinmed.2019-0035. PMID: 31530685; PMCID: PMC6771335.

RODRÍGUEZ-MORALES, A.J.; CARDONA-OSPINA, J.A.; et al. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Dec;68(12):1849-1858. doi: 10.1002/acr.22900. PMID: 27015439.

SILVA FILHO, J.; SILVA, L. F.; LIMA, J. M.; ALMEIDA, M. C. E.; et al. Caracterização de pacientes com sequelas após infecção pelo vírus chikungunya de acordo com a CIF. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, n. 3, p. 386-393, 2020.

SOUZA, W. M.; FUMAGALLI, M. J.; LIMA, S. T. S.; et al. Pathophysiology of chikungunya virus infection associated with fatal outcomes. *Cell Host Microbe.* 2024 Apr 10;32(4):606-622.e8. doi: 10.1016/j.chom.2024.02.011. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38479396; PMCID: PMC11018361.

THIBERVILLE, S.; et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral research*, v. 99, n. 3, p. 345-370, 2013

