
A dor incapacitante associada à febre Chikungunya: os desafios do tratamento farmacológico

Alyne Almeida de Lima* e Cristiane Flora Villarreal*

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um alfavírus que foi isolado pela primeira vez em 1953 durante uma epidemia na Tanzânia. A transmissão do CHIKV ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectado, por transfusão de sangue, transmissão vertical ou ainda através de relações sexuais, com maior ocorrência em áreas urbanas. Atualmente a febre chikungunya, como é denominada a doença causada pelo CHIKV, constitui um importante problema de saúde pública em muitos países. Na América Latina, a infecção tem destaque no Brasil, que é o país responsável por 94% dos casos confirmados nas Américas, com maior notoriedade para o nordeste brasileiro. Pacientes com febre chikungunya podem apresentar sintomas como febre alta, astenia, manchas vermelhas na pele, dor de cabeça, dores musculoesqueléticas e dores intensas nas articulações. Parte dos pacientes desenvolvem sintomas reumatológicos persistentes e por vezes, incapacitantes, como poliartralgia grave, geralmente bilateral e simétrica, mais comumente nos tornozelos, punhos e falanges. Estima-se que, no mundo, até 2 milhões de pessoas infectadas pelo CHIKV sofrem de dor incapacitante e persistente, gerando altos custos sociais e para os sistemas de saúde. Um estudo com 1195 pacientes após a infecção por CHIKV revelou que entre aqueles que apresentaram dor persistente, 24,5% afirmaram que a dor afetou sua capacidade de trabalho, 17,6% que afetou sua condição financeira e 12,1% suas relações familiares. Uma possível explicação para esse fenômeno pode estar no fato de que a dor persistente é mais frequente em pacientes com idade entre 35-55 anos, grupo no qual se encontram os principais trabalhadores e provedores familiares. O esforço e incapacitação no trabalho são agravados pelo fato das articulações predominantemente envolvidas com dor persistente, como joelhos (61,1%), tornozelos (43,9%), cotovelos (22%) e punhos (19,9%), serem essenciais para a realização de movimentos básicos como andar, e uma das maiores dificuldades relatadas, levantar o braço e movimentar as mãos^{1,2,3,4}.

A compreensão acerca da fisiopatologia da dor associada à chikungunya ainda é escassa. A dor na fase aguda, que tem duração de até quatro dias, tem associação com a viremia, estando relacionada à elevação plasmática de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-15, entre outras. A partir do quinto dia, pode-se observar uma melhora no quadro de dor articular em alguns pacientes, corroborando a ideia que a dor na fase aguda é associada à carga viral. Contudo, alguns pacientes persistem com o quadro de dor nas articulações evoluindo para a forma subaguda e, posteriormente, à forma crônica que pode persistir por anos, sendo esta última presente em cerca de 60% dos pacientes, podendo chegar a 80% de acordo com o estudo. A realocação do CHIKV nos macrófagos sinoviais e sua presença prolongada nas células articulares são mecanismos sugeridos para a dor e artrite crônicas que acometem os pacientes

por longos períodos. De acordo com essa hipótese, o dano tecidual causado pela replicação viral nas articulações, a persistência do RNA viral no líquido sinovial, a indução de autoimunidade e a resposta inflamatória do tecido articular são mecanismos envolvidos na manutenção da dor. Em adição, estima-se que 40% dos pacientes com CHIKV apresentam queixas neurológicas, e entre eles, 10% evoluem para dor persistente com componentes neuropáticos. Tem sido proposto que o componente neuropático da dor associada à febre chikungunya esteja ligado à neuropatia por compressão^{5,6,7,8,9}.

A dor musculoesquelética persistente incapacita o paciente e afeta sua qualidade de vida de formas distintas nos diferentes estágios da doença. Atualmente, o desafio enfrentado pelos especialistas é identificar a melhor terapia a ser instituída para o alívio dos sintomas e tratamento da doença. Para isto, determinar os mecanismos fisiopatológicos associados à dor crônica e os possíveis componentes neuropáticos associados pode contribuir na construção de um protocolo farmacológico mais efetivo no controle da dor por Chikungunya. Com base nos mecanismos propostos para a dor da chikungunya, os protocolos de tratamentos farmacológicos atuais consistem em glicocorticoides, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença, imunomoduladores e antidepressivos, escalonados de acordo com a fase da doença (aguda, subaguda ou crônica) e as principais características clínicas apresentadas pelo paciente^{10,11,12,13}.

Na fase aguda, os primeiros quatorze dias pós-infecção, a conduta clínica visa aliviar a dor e a febre, e prevenir a evolução para cronicidade e complicações da infecção. Nessa fase são utilizados analgésicos não-opioides, como paracetamol e dipirona, e opioides fracos como tramadol e codeína. O uso de glicocorticoides no início da infecção não é recomendado em função de seu potencial de imunossupressão, que pode induzir exacerbação de artrites virais. A falta de evidências de benefício clínico significativo e a possibilidade de indução de rebote ou tenossinovite, reforçam a não indicação de glicocorticoides nesta fase. Os salicilatos também devem ser evitados na fase aguda, em função do seu potencial para induzir complicações hemorrágicas. Essa restrição decorre do fato de que durante essa fase é difícil fazer um diagnóstico diferencial entre dengue e febre chikungunya, o que contraindica o uso dos salicilatos e dificulta ainda mais o estabelecimento de um protocolo farmacoterapêutico^{10,11,12,13}.

Após o décimo quarto dia inicia-se a fase subaguda, com duração de até 3 meses. Nesta fase as prescrições visam alívio da dor, redução da inflamação e suas consequências. O tratamento atual, portanto, é baseado em analgésicos e AINE. Vale ressaltar, porém, que evidências não comprovam a eficácia ou benefícios significativos dos AINE sendo então, escolha baseada na avaliação da resposta clínica e tolerabilidade. Anticonvulsivantes e antidepressivos são incluídos no tratamento de pacientes que apresentam dor com componente neuropático, geralmente identificado por meio de questionários específicos. No entanto, os protocolos de recomendação de doses não são ainda bem

estabelecidos, divergindo de acordo com a diretriz considerada, como por exemplo, a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil, da Organização Mundial da Saúde e a diretriz francesa. Essas divergências implicam em condutas distintas e dificultam a escolha da melhor abordagem terapêutica para alívio da dor nesses pacientes. Entre os antidepressivos, a amitriptilina tem sido indicada para o controle da dor pós chikungunya com componente neuropático, com ressalva para pacientes idosos, em função dos efeitos sedativos e ações colinérgicas desse fármaco. Para esses pacientes, a gabapentina pode ser o fármaco de escolha. Entretanto, é importante ressaltar que ainda são escassos estudos clínicos controlados que comprovem a eficácia destes medicamentos na dor associada à infecção por CHIKV. Outro aspecto relevante, é que ainda existem grandes limitações quanto ao diagnóstico do componente neuropático de dor na rotina clínica. Essa limitação tem origem em diferentes aspectos, como a falta de infraestrutura dos serviços médicos, a limitação no tempo das consultas, a falta de capacitação do profissional de saúde para o diagnóstico de dor neuropática e o pobre conhecimento sobre a fisiopatologia da dor por CHIKV. Esse panorama dificulta o estabelecimento de protocolos farmacológicos baseados nos mecanismos fisiopatológicos da dor, que é um aspecto fundamental para se obter controle mais eficaz da dor por chikungunya^{10,11,12,13}.

Dor persistente por período maior que três meses configura a fase crônica. Para alívio da dor, dipirona e paracetamol permanecem nessa fase. No entanto, nessa fase, que em função do perfil crônico está associada a utilização prolongada dos medicamentos, a demanda contínua de analgésicos oferece riscos adicionais e importantes ao paciente. Como exemplo, o risco de hepatite por uso prolongado de paracetamol em doses supra terapêuticas, em decorrência de dor intensa e persistente. Fatores como interações medicamentosas por automedicação, e efeitos colaterais por associação em longo prazo de paracetamol com codeína ou tramadol, também podem ocorrer. Nesse sentido, condutas como intercalar as administrações entre dipirona e paracetamol podem diminuir o risco de superdosagem e toxicidade hepática. Além disso, para pacientes refratários ou com dor intensa (com escala analógica visual maior que 7), os opioides devem ser considerados. Nesse contexto, o risco da automedicação deve ser salientado. O uso de AINE em pacientes crônicos ainda é controverso, e a prescrição deve considerar o contexto clínico e as contraindicações, analisando os riscos e benefícios individualmente para cada paciente. Entretanto, observa-se que a maioria dos pacientes que utilizam somente AINE posteriormente necessita de glicocorticoides na fase crônica. Esses são indicados em casos de queixas musculoesqueléticas e utilizados por até 8 semanas, com posterior suspensão gradativa. O uso de imunobiológicos, com os anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe), para a redução do processo inflamatório e controle da dor pós CHIKV tem sido proposto. Entretanto, estudos clínicos que comprovem a eficácia dos imunobiológicos para esse uso clínico ainda precisam ser realizados. Na fase crônica, as recomendações de uso de antidepressivos tricíclicos, como

amitriptilina e nortriptilina, e de anticonvulsivantes, como gabapentina e pregabalina, para o controle da dor com componente neuropático são mantidas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia^{11,12,13,14,15}.

A dor associada a infecção por CHIKV pode ser severa, persistente e incapacitante em uma grande parcela dos pacientes acometidos. A terapêutica farmacológica dessa dor visa reduzir o impacto psicossocial e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Porém, as diretrizes nacionais e internacionais trazem inconsistências e divergências nas recomendações da farmacoterapia, o que dificulta o controle adequado da dor nos pacientes. O baixo nível de evidência dos tratamentos farmacológicos decorre da escassez de estudos clínicos de eficácia e da falta de uma descrição fisiopatológica do mecanismo de dor crônica da chikungunya. A superação dessas limitações é determinante para o estabelecimento de protocolos mais efetivos no controle e prevenção da dor crônica decorrente da infecção pelo vírus Chikungunya.

Quer saber mais? Confira nossa publicação anterior sobre o tema. <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial232.pdf> .

Referências:

1. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007 May;7(5):319-27. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70107-X. PMID: 17448935.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. Chikungunya: Manejo Clínico [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf
3. PAHO. Panamerican Health Organization. <http://www.paho.org/usa/>.
4. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol.* 2016 Feb;43(2):440-4. doi: 10.3899/jrheum.141609. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26669921.
5. de Brito CAA, Marques CDL, França RFO, Monteiro JR, de Brito MCM, Lopes F, Lima A, Marques GL, Valadares ML, Duarte ALBP. Reduced Duration of Postchikungunya Musculoskeletal Pain in Rheumatological Patients Treated with Biologicals. *J Trop Med.* 2020 Jul 10;2020:2071325. doi: 10.1155/2020/2071325. PMID: 32695184; PMCID: PMC7368942.
6. Kelvin AA, Banner D, Silvi G, Moro ML, Spataro N, Gaibani P, Cavrini F, Pierro A, Rossini G, Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Paquette SG, Xu L, Danesh A, Farooqui A, Borghetto I, Kelvin DJ, Sambri V, Rubino S. Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Aug;5(8):e1279. doi: 10.1371/journal.pntd.0001279. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21858242; PMCID: PMC3156690.

7. de Moraes L, Cerqueira-Silva T, Nobrega V, Akrami K, Santos LA, Orge C, Casais P, Cambui L, Rampazzo RCP, Trinta KS, Montalbano CA, Teixeira MJ, Cavalcante LP, Andrade BB, Cunha RVD, Krieger MA, Barral-Netto M, Barral A, Khouri R, Boaventura VS. A clinical scoring system to predict long-term arthralgia in Chikungunya disease: A cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jul 21;14(7):e0008467. doi: 10.1371/journal.pntd.0008467. PMID: 32693402; PMCID: PMC7373495.
8. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, Michault A, Gaüzere BA, Bréart G, Favier F. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*. 2011 Jan 14;9:5. doi: 10.1186/1741-7015-9-5. PMID: 21235760; PMCID: PMC3029216.
9. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530-2. doi: 10.3201/eid2103.141397. PMID: 25695499; PMCID: PMC4344282.
10. Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, Brito RC, Valadares LD, Fonte CA, Mesquita ZB, Cunha RV, Luz K, Leão HM, Brito CM, Frutuoso LC. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016 Nov-Dec;49(6):668-679. doi: 10.1590/0037-8682-0279-2016. PMID: 28001212.
11. WHO. - World Health Organization. Guidelines for prevention and control of chikungunya fever. In: *Asia ROFS-E*, ed. 2009.
12. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Gonçalves RSG, Junior LFDR, Valadares LDA, Melo AKG, Freire EAM, Teixeira R, Neto FAB, Medeiros MMDC, Carvalho JF, Santos MSF, Océa RALC, Levy RA, Andrade CAF, Pinheiro GDRC, Abreu MM, Verztman JF, Merenlender S, Ribeiro SLE, Costa IPD, Pileggi G, Trevisani VFM, Lopes MIB, Brito C, Figueiredo E, Queiroga F, Feitosa T, Tenório ADS, Siqueira GR, Paiva R, Vasconcelos JTS, Christopoulos G. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 - Treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:438-451. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.004. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28739354.
13. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, Leparç-Goffart I, Hoen B, Gandjbakhch F, Rene-Corail P, Franco JM, Caumes E, Combe B, Poiraudreau S, Gane-Troplent F, Djossou F, Schaerverbeke T, Criquet-Hayot A, Carrere P, Malvy D, Gaillard P, Wendling D; Société de pathologie infectieuse de langue française. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*. 2015 Jul;45(7):243-63. doi: 10.1016/j.medmal.2015.05.007. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26119684.
14. Sepúlveda-Delgado J, Vera-Lastra OL, Trujillo-Murillo K, Canseco-Ávila LM, Sánchez-González RA, Gómez-Cruz O, Lugo-Trampe A, Fernández-Salas

I, Danis-Lozano R, Contreras-Contreras A, Mendoza-Torres A, Domínguez-Arrebillaga S, Mena-Vela BA, Ocaña-Sibilla M, Ramirez-Valdespino JC, Jara LJ. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. *Clin Rheumatol.* 2017 Mar;36(3):695-699. doi: 10.1007/s10067-016-3419-2. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27680539.

15. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain.* 2013 Sep;136(Pt 9):2751-68. doi: 10.1093/brain/awt211. PMID: 23983029; PMCID: PMC3754458.

* Aluna de doutorado - UFBA

** Professora Associada de Farmacologia - UFBA