

Chikungunya: vision of the pain clinician

Chikungunya: a visão do clínico de dor

Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro¹, Rafaela Araújo Lima¹, Jedson dos Santos Nascimento¹

DOI 10.5935/1806-0013.20160093

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chikungunya is a viral disease of tropical distribution which affects individuals in different countries of the world and is associated to variable clinical presentations, characterized by the existence of two phases: acute and chronic. The acute phase is short-lasting with nonspecific symptoms. The chronic phase is marked by persistent pain, impairing patients' quality of life. This study aimed at discussing Chikungunya, from the pain clinician point of view, paying attention to its epidemiological, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects, especially with regard to pain management.

CONTENTS: Chikungunya's pathophysiology is poorly understood and involves predominantly peripheral mechanisms. It is diagnosed by observation of suggestive clinical presentation associated to specific laboratory exams. Management of patients with confirmed diagnosis involves common analgesics and anti-inflammatory drugs, in addition to steroids, antidepressants and anticonvulsants for refractory cases. Patients with chronic inflammatory rheumatic disease seem to benefit from methotrexate.

CONCLUSION: Chikungunya is a complex and still poorly understood entity. There are different therapeutic schemes to treat pain associated to it, however 40% of patients evolve with chronic pain and impairment of quality of life.

Keywords: Arthralgia, Chronic chikungunya, Fever, Pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A chikungunya é uma doença viral de distribuição tropical que acomete indivíduos em diferentes países do mundo e está associada a quadro clínico variável, caracterizado pela existência de duas fases: aguda e crônica. A fase aguda é de curta duração e de sintomas inespecíficos. A fase crônica é marcada pela presença de dor persistente, com comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. O objetivo

deste estudo foi discutir a chikungunya sob a ótica do clínico de dor, atentando para os seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, principalmente no que diz respeito ao tratamento dos sintomas algícos.

CONTEÚDO: A fisiopatologia da chikungunya é pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. O seu diagnóstico é feito por meio da observação de quadro clínico sugestivo, associado a realização de exames laboratoriais específicos. A condução dos pacientes com diagnóstico confirmado envolve a utilização de analgésico comum e anti-inflamatório, além de corticosteroides, antidepressivos e anticonvulsivantes nos casos refratários. Pacientes com doença reumática inflamatória crônica parecem se beneficiar do uso de metotrexato.

CONCLUSÃO: A chikungunya é uma entidade complexa e ainda pouco compreendida. Diferentes esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento do quadro algíco a ela associado, entretanto 40% dos pacientes evoluem com dor crônica e comprometimento da qualidade de vida.

Descritores: Artralgia, Chikungunya crônica, Dor, Febre.

INTRODUÇÃO

A chikungunya é uma doença febril aguda associada a dor intensa e frequente poliartralgia debilitante. É causada pelo vírus da Chikungunya, um alfavírus pertencente à família *Togaviridae*, transmitido por meio da picada da fêmea infectada do mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*¹. Sabe-se que o vírus da chikungunya é capaz de acometer células endoteliais e epiteliais humanas, fibroblastos, dendritos, macrófagos e células B, assim como células musculares², implicando a possibilidade de diferentes apresentações clínicas.

Artrites por alfavírus, incluindo o vírus da chikungunya, tem sido relacionada a doença prolongada. Segundo diferentes autores, considerando ambas, a incidência de chikungunya nos últimos 10 anos no mundo e a prevalência de sintomas persistentes no primeiro ano após a infecção aguda, o número cumulativo de indivíduos infectados por chikungunya sofrendo de dor incapacitante e de longa duração é estimado em 1 a 2 milhões³⁻⁵. A chikungunya é a arbovirose associada a maior grau de manifestações reumatológicas.

A chikungunya foi inicialmente descrita em 1952, em Newala, distrito de Tanganica, no leste da África. O seu nome refere à postura inclinada adotada pelos indivíduos em função dos sintomas algícos resultantes do acometimento articular, tendo sua origem no idioma da Tanzânia e de Moçambique⁶. Trata-se de uma doença cuja distribuição geográfica engloba a África, a Ásia e a América do Sul, regiões tidas como áreas endêmicas. Entretanto, apesar de haver o reconhecimento de áreas endêmicas, a chikungunya é uma ameaça à população que vive em áreas tropicais com características sazonais, as quais

1. Santa Casa da Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel, Departamento de Anestesiologia, Salvador, BA, Brasil.

Apresentado em 16 de maio de 2016.

Aceito para publicação em 28 de outubro de 2016.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Rua Pacífico Pereira, 381. Ed. Prof. Diniz. Apt 1303 – Garcia
40100-170 Salvador, BA, Brasil.

E-mail: anitaperpetuacr@yahoo.com.br

favorecem o desenvolvimento do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*. Em 2007, uma turista infectada proveniente da Índia introduziu a chikungunya no norte da Itália, resultando na identificação de 292 casos suspeitos.

O objetivo deste estudo foi discutir a chikungunya sob a ótica do clínico de dor, atentando para os seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, principalmente no que diz respeito ao tratamento dos sintomas álgicos.

QUADRO CLÍNICO

O espectro clínico da chikungunya é amplo. Sabe-se que o período de incubação é de dois a seis dias, com os sintomas aparecendo quatro a sete dias após a infecção. A chikungunya tende a apresentar-se em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, os indivíduos apresentam-se com febre alta, calafrio, cefaleia, náusea, vômito, fadiga, dor nas costas, mialgia e artralgia simétrica. Essa última pode ser intensa, afetando as extremidades, principalmente os tornozelos, punhos e falanges. O padrão da artralgia é errático, embora haja uma tendência para que seja mais intensa pela manhã e piore com atividade física mais agressiva. Quando a dor articular persiste além do período de recuperação, tem-se a fase crônica da doença. Nesta, a poliartralgia prolonga-se por semanas a anos e compromete a qualidade de vida (QV) do paciente.

Acredita-se que a infecção pelo vírus da chikungunya possa contribuir para o desenvolvimento de uma doença inflamatória reumática ou até mesmo colaborar para o diagnóstico precoce de artrite reumatoide e artrite psoriática em pacientes suscetíveis. Nesse contexto, biomarcadores devem ser pesquisados, como proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fator reumatoide, anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anticorpo anti-CCP) e expressão de HLA-B27⁷⁻⁹. Quando necessário, exames de imagem devem ser solicitados. Resultados de ressonância nuclear magnética (RNM) são representados por derrame articular, erosões ósseas, edema ósseo, espessamento sinovial, tendinite e tenossinovite. Essa observação contribuiu para a classificação da artrite por chikungunya como uma artrite crônica inflamatória erosiva.

Em um estudo retrospectivo realizado por Javelle et al.¹⁰, 112 pacientes apresentaram critério para doença reumatológica inflamatória crônica. Dezoito pacientes tinham diagnóstico prévio de doença reumatológica e 94 obtiveram esse diagnóstico após a infecção pela chikungunya. Vinte e sete por cento desses pacientes apresentaram incapacidade para trabalhar e 77% referiram redução de suas atividades diárias. Metade dos pacientes com diagnóstico de doença reumatológica após a infecção pela chikungunya apresentou alterações radiológicas representadas pela destruição osteoarticular. A média de tempo entre a chikungunya aguda e o diagnóstico radiológico da lesão foi de 45 meses. Alguns pacientes apresentaram espondiloartrite, sacroileite e erosões ósseas. Acredita-se que a lesão articular seja decorrente da resposta do sistema imunológico, com consequente artrite autoimune.

Diferentes preditores têm sido envolvidos no desenvolvimento desse quadro mais arrastado da chikungunya, caracterizado pela presença de dor musculoesquelética persistente. Dentre eles destacam-se idade superior a 45 anos, dor articular inicial intensa, osteoartrite anterior¹¹ e forte resposta IgG-específica ao vírus da chikungunya

no período de recuperação e na fase crônica, os quais parecem ser indicadores independentes de não recuperação.

Sabe-se que os sintomas crônicos diminuem com o tempo após uma infecção inicial, sendo de 88 a 100% durante as primeiras seis semanas e de menos de 50% após três a cinco anos, com resultados variáveis dependendo do estudo. O tempo de recuperação completa ainda é incerto e alguns indivíduos infectados ainda permanecem sintomáticos seis a oito anos após a infecção inicial^{12,13}.

Embora raras complicações graves da chikungunya tenham sido descritas, elas incluem miocardite, meningoencefalite, e hemorragia. Alguns pacientes desenvolvem uveíte e retinite. Morte por chikungunya é pouco frequente, mas pode acometer em indivíduos idosos com comorbidades e crianças.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da chikungunya é pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. Segundo Chow et al.¹⁴, a fase aguda está associada à viremia, isto é, sintomas clínicos que refletem a carga viral e o início da imunidade inata, estando relacionada com elevado nível de citocinas pro-inflamatórias tais como alfa-interferon e IL-6, IL-1Ra, IL-12, IL-15, IP-10 e MCP-1. Após esse período inicial, que dura até 4 dias, observa-se uma rápida redução da viremia e do quadro de dor articular, com consequente melhora da QV. Nos 5 a 14 dias subsequentes, período conhecido como de convalescença, os pacientes não apresentam mais viremia detectável, entretanto alguns indivíduos persistem com sintomas. Estudos demonstram que mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença.

Os mecanismos fisiopatológicos da dor musculoesquelética e da artrite crônica após infecção pelo vírus da chikungunya são parcialmente conhecidos. Acredita-se que esses sintomas sejam decorrentes do escape precoce do vírus da chikungunya do interior dos monócitos e consequente relocação nos macrófagos sinoviais. Essa hipótese tem sido reforçada pela observação da persistência, por tempo prolongado, do vírus da chikungunya em tecidos musculares, articulares, hepático e linfóide¹⁵.

Queixas neurológicas podem estar presentes em 40% dos pacientes. Destes, 10% irão evoluir com manifestações persistentes. Neuropatia periférica com predomínio de componente sensitivo é a apresentação mais comum. Neuropatia motora é rara. Acredita-se que dor e parestesia podem estar associadas a neuropatia compressiva. Saxena et al.¹⁶ demonstraram por meio de exame eletroneuromiográfico e da realização de exame físico neurológico, que pacientes com chikungunya cursam frequentemente com dor neuropática de origem periférica. Sabe-se que a dor neuropática, geralmente descrita como sensação de choque ou queimação, está associada a maior comprometimento da QV do paciente e maior dificuldade de tratamento. Ao analisar a fisiopatologia da chikungunya, observa-se que a dor pode apresentar origem mista, com envolvimento de mecanismos nociceptivos e neuropáticos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da chikungunya inclui a confirmação laboratorial da infecção, baseado na sorologia, PCR em tempo real (RT-PCR) ou

isolamento viral, associado à presença de quadro clínico sugestivo da doença. Trinta por cento dos indivíduos infectados são assintomáticos. Anticorpos IgM, demonstráveis por teste de ELISA, podem surgir em duas semanas, entretanto, alguns pacientes só irão produzir anticorpos suficientes para ser detectados pelo teste citado seis a 12 semanas após o quadro inicial.

Exames laboratoriais gerais devem ser solicitados. Em estudo realizado na Ásia¹⁷ que avaliou a evolução de pacientes portadores de chikungunya foram identificadas leucopenia, trombocitopenia, neutropenia e anormalidade do perfil hepático em muitos pacientes, em uma proporção de 94% para leucopenia e 14% para alteração do perfil hepático.

Em função do quadro clínico semelhante é importante afastar a presença de artrite reumatoide. Na artrite associada a chikungunya os níveis de fator reumatoide e anticorpo anti-CCP não são elevados, entretanto é fundamental enfatizar que estudos demonstram que um terço dos pacientes portadores de chikungunya preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de artrite reumatoide¹⁸. Nos pacientes com dor crônica não articular, deve-se investigar rabdomiólise, depressão e síndrome fibromiálgica¹⁹.

TRATAMENTO

Apesar do crescente diagnóstico de chikungunya, não há recomendação baseada em “*guidelines*” para o seu tratamento. Não se dispõe de terapia antiviral específica nem vacina preventiva. O objetivo do tratamento, portanto, é controlar a febre, reduzir o impacto do processo imunológico, tratar a dor, eliminar o edema, minimizar os efeitos das erupções e evitar o aparecimento de lesões articulares crônicas. Os pacientes são orientados a adotar cuidados gerais e a utilizar fármacos como antipiréticos e analgésicos; entretanto, alguns indivíduos permanecem sintomáticos.

Dentre os sintomas descritos, a dor merece destaque, por seu impacto negativo na QV do indivíduo, apresentando-se como um desafio para os profissionais de saúde. Analgésicos simples e anti-inflamatórios não hormonais (AINH), ao bloquearem a formação de mediadores inflamatórios e a síntese de prostaglandinas promovem alívio na maioria dos pacientes, porém 40% deles necessitam fazer uso de fármacos mais potentes, com diferentes mecanismos de ação.

Pacientes com distúrbios musculoesqueléticos associadas à chikungunya, com poliartralgia envolvendo as mãos e pés, tipicamente apresentando edema e outros sinais flogísticos, beneficiam-se da utilização de ciclos curtos de corticosteroide. Sabe-se que os corticosteroides atuam reduzindo o fenômeno inflamatório e bloqueando o processo imunológico, particularmente na fase aguda da doença^{20,21}. Não há consenso quanto ao melhor esquema de tratamento, entretanto, alguns autores recomendam prednisona por via oral na dose de 40 a 60mg ao dia, por três a cinco dias. Uma alternativa seria a dexametasona 4mg a cada 8h, por via oral ou parenteral, por três dias e, nos casos refratários, a aplicação de corticosteroide intra-articular¹⁰. Pacientes com parestesia devem ser abordados com fármacos específicos para o tratamento de dor neuropática. Dentre estes se destacam os antidepressivos tricíclicos, os anticonvulsivantes gabapentinóides e os opioides, como o tramadol²². Os antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina, fortalecendo as vias descendentes inibitórias da dor. Os gabapentinóides, por sua vez, diminuem

o influxo de cálcio e posterior liberação de neurotransmissores como o glutamato, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina, os quais estão envolvidos com dor persistente, de difícil controle. A dose deve ser titulada em função do perfil do paciente e da resposta clínica apresentada. No tratamento da dor neuropática, a pregabalina deve ser utilizada na dose de 150 a 600mg ao dia e a gabapentina na dose de 900 a 3600mg ao dia²³.

O metotrexato (MTX), na dose média de 15mg por semana, parece ser benéfico nas poliartrites reumáticas inflamatórias desenvolvidas após a chikungunya. O MTX tem sua utilização justificada pela observação da presença de monócitos e macrófagos no tecido sinovial de pacientes crônicos, possivelmente pela persistência do vírus nessa localidade²⁴.

Os casos com artralgia prolongada e rigidez articular podem se beneficiar de um programa progressivo de fisioterapia. O movimento e o exercício moderado tendem a melhorar a rigidez matinal e a dor, porém o exercício intenso pode exacerbar os sintomas álgicos.

CONCLUSÃO

A chikungunya é uma entidade complexa e ainda pouco compreendida. Acredita-se que sua fisiopatologia envolva mecanismos nociceptivos e neuropáticos. Diferentes esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento do quadro álgico a ela associado, entretanto 40% dos pacientes evoluem com dor crônica e comprometimento da QV. Novos estudos são necessários para definir a melhor conduta a ser adotada.

REFERÊNCIAS

- Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arboviral disease. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):319-27.
- Ozden S, Huerre M, Riviere JP, Coffey LL, Afonso PV, Mouly V, et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS One*. 2007;2:e527.
- Borgherini G, Poubreau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):469-75.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, 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;3(3):e389.
- Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect*. 2012;140(5):842-50.
- Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1955;49(1):28-32.
- van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):37-42.
- Braun J, van der Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
- Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003603.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, 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;3(3):e389.
- Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):273-8.
- Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin JP, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):212-9.

14. Chow A, Her Z, Ong EK, Chen JM, Dimatatac F, Kwek DJ, et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis.* 2011;203(2):149-57.
15. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 2010;120(3):894-906.
16. Saxena AA, Jawatkar J, Murthy JM, Rath A, Guruprasad H. Entrapment neuropathies in chikungunya arthritis: clinical and electrodiagnostic study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008;11(2):142.
17. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e-2004.
18. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, 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;104(6):392-9.
19. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A: Trivandrum COPCORD Study Group. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1306-12.
20. Mylonas AD, Harley D, Purdie DM, Pandeya N, Vecchio PC, Farmer JF, et al. Corticosteroid therapy in an alphaviral arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004;10(6):326-30.
21. Watson DA, Ross SA. Corticosteroids for the complications of Ross River virus infection. *Med J Aust.* 1998;168(2):92.
22. De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
24. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol.* 2010;184(10):5914-27.