



A CORRELAÇÃO DE SINTOMAS ARTICULARES ENTRE CHIKUNGUNYA E ARTRITE REUMATOIDE

Wesley Rafael Cruz dos Reis; Ana Carolina Montenegro Vieira da Silva; Thiago Moreth da Silva
Barbosa; Euthalia de Lemos Vilela Quirino; Marcus Ivanovith Fernandes

*Universidade Federal de Campina Grande, wesley.rcr@gmail.com; Universidade Federal da Paraíba,
lolmontenegro@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, thiago-moreth@gmail.com; Universidade
Federal de Campina Grande, euthalialemos@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande,
ivanovith@uol.com.br*

RESUMO: A artrite reumatoide é uma doença sistêmica autoimune de etiologia desconhecida, que acomete fundamentalmente articulações periféricas. A Chikungunya, uma doença febril aguda, por sua vez, também é uma doença de notável acometimento articular, causada por um vírus RNA, e que teve seus primeiros casos documentados no início da década de 1950. Considerando estas manifestações clínicas em comum, é válida realização de uma comparação entre ambas, explicitando os pontos concordantes e discordantes, uma vez que os danos articulares causados por esta ainda não são plenamente compreendidos e não se sabe com exatidão quais fatores possibilitam manifestações tão diversas desses sintomas em diferentes pacientes, bem como ainda não são plenamente conhecidas as consequências da sobreposição entre as duas patologias, fato que se deve principalmente à pouca atenção que era dada à Chikungunya até recentemente. Este trabalho, portanto, apresenta uma revisão da literatura com o objetivo de estabelecer uma correlação entre as manifestações clínicas articulares destas duas doenças. Os descritores utilizados para a busca de artigos foram “Chikungunya Fever” e “Arthritis, Rheumatoid”. Foi realizada uma revisão bibliográfica com buscas na base de dados PubMed. Foram obtidos trinta e dois resultados, dos quais seis foram selecionados. Ademais, uma revisão médica disponível online e uma dissertação de mestrado foram selecionados, através de busca ativa. Observou-se pelos dados coletados que de fato ambas as doenças apresentam sítios de ação em comum, podendo a Chikungunya adquirir cronicamente um caráter de artrite reumatoide soronegativa. Há, não obstante, um longo caminho a percorrer para completa compreensão da arbovirose, ainda mais no que se refere à sobreposição desta com a artrite reumatoide.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Chikungunya, artropatias.

INTRODUÇÃO

A Chikungunya consiste em uma doença febril aguda, causada por um vírus RNA, o CHIKV, do gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*, que é transmitido pela fêmea dos mosquitos *Aedes aegypti* (urbano) e *Aedes albopictus* (rural e peri-urbano). Chikungunya significa “aqueles que se dobram” em um idioma da Tanzânia, país africano onde, entre 1952 e 1953, foram documentados os primeiros casos da doença, observando-se que, desde as primeiras impressões, é notável a afecção articular provocada pela doença (FILIPPIS, 2015).

O CHIKV só pode ser detectado em exames de laboratório. São três os tipos de testes com essa capacidade: sorologia, PCR em tempo real (RT-PCR) e isolamento viral. Os sintomas são



tratados com medicação para a febre (Paracetamol) e dores articulares (anti-inflamatórios). Na fase aguda, não é recomendado o uso de ASS (Ácido Acetilsalicílico) e AINH (anti-inflamatórios não hormonais), devido ao risco de hemorragia (FILIPPIS, 2015).

A artrite reumatoide, por sua vez, é uma doença sistêmica autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por sinovite, e artrite simétrica, aditiva e erosiva, que acomete fundamentalmente articulações periféricas. O RANKL é uma proteína transmembrana produzida pelos osteoblastos que, ao se ligar ao RANK (Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B), existente nos precursores dos osteoclastos, vai estimular a sua diferenciação em osteoclastos maduros. Os efeitos osteoclastogênicos de RANKL são reforçados por TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) (principalmente), pelas interleucinas IL-1, IL-6 e IL-17, e inibidos por IFN- γ (interferon gama) e IL-4. A interação de RANKL nos osteoblastos com o seu receptor RANK nos osteoclastos é antagonizada pela OPG (osteoprotegerina). Na artrite reumatoide, a razão RANKL:OPG está aumentada (REGO, 2010).

Os analgésicos, AINEs e glicocorticoides são usados para o controle sintomatológico da artrite reumatoide. Ademais, de uso contínuo, há os DMARDs (drogas antirreumáticas modificadoras da doença) – como Metotrexato, Leflunomida e Hidroxicloroquina – e a terapia biológica (como, por exemplo, Infliximab e Etanercept) (REGO, 2010). A fisioterapia também é importante.

Uma vez que artrite reumatoide e Chikungunya cursam com sintomas articulares em comum, é válida a realização de uma revisão sobre ambas. Destarte, este trabalho objetiva apresentar uma revisão de literatura que destaque o envolvimento articular em padrão semelhante, evidenciando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas duas patologias.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com buscas na base de dados *Pubmed*, utilizando os descritores “Chikungunya Fever” e “Arthritis, Rheumatoid”, sem limitar as datas das publicações. Foram obtidos trinta e dois resultados. A partir daí, uma leitura dos títulos e resumos foi feita, excluindo-se os artigos que não atenderam à proposta. Utilizou-se um total de seis destes estudos como fonte bibliográfica para este trabalho. Após esta etapa, por meio de busca ativa, foram encontradas a dissertação de mestrado em medicina (“Artrite reumatóide: fisiopatologia e terapêutica biológica”), de REGO (2010), além de conteúdo no site da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) de autoria de FILIPPIS e LUPI (2015), ambos disponíveis online. Somaram-se, assim, oito estudos aqui utilizados.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção por Chikungunya tem um período de incubação que vai de dois a sete dias. Em revisão de literatura no *MEDLINE* e no PubMed, realizada por Waymouth *et al.*, em 2013, foi visto que os indivíduos afetados normalmente apresentam: febre alta (85-100%), seguida, dentro de minutos a horas, por uma grave artrite/artralgia, que pode simular uma artrite reumatoide (87-99%), pois mais frequentemente afeta pequenas articulações em um padrão simétrico. Outras características comumente descritas incluem mialgias (60-93%), cefaleia (40-81%), e erupção maculopapular em cerca de 35% dos casos. A febre dura de um a oito dias, e a erupção normalmente se resolve de três a cinco dias. Geralmente, todos os sinais e sintomas agudos são remidos no prazo de catorze dias, mas o quadro articular pode persistir por meses ou até três anos, configurando-se como a complicação de longo prazo mais comum (WAYMOUTH, 2013).

O espectro de manifestações musculoesqueléticas e reumáticas pós-Chikungunya pode incluir: múltipla tendinite e tenossinovite, principalmente em dedos, punhos e tornozelos, que pode exacerbar e contribuir para o desenvolvimento de uma síndrome do túnel cubital, ou do túnel do tarso ou do carpo; fascite plantar; poliartralgia edematosa. Estima-se que o reumatismo inflamatório crônico pós-Chikungunya, semelhante à artrite reumatoide, desenvolve-se em cerca de 5% desses pacientes. Pode ter caráter migratório ou não migratório, e a dor pode ser constante ou intermitente (FOISSAC, 2015).

Simon *et al.*, conforme citado em Waymouth (2013), descreveram três tipos de manifestações tardias de sintomas articulares pós-Chikungunya: poliartrite com dor e rigidez matinal principalmente em dedos de mãos e pés; tenossinovite em mãos, punhos e tornozelos; exacerbação da dor em articulações previamente danificadas.

A dependência ou resistência a corticosteróides além do terceiro mês após o início da doença é altamente sugestiva de reumatismo inflamatório crônico residual. Quando ocorre, o manuseio terapêutico passa a ser com uso de DMARDs, como o Metotrexato (aplicado no tratamento da artrite reumatoide clássica), para controlar o processo inflamatório, prevenir erosões ósseas, e evitar efeitos colaterais da corticoterapia prolongada (FOISSAC, 2015).

Miner *et al.* (2015), realizaram um estudo com dez estadunidenses, que viajaram para o Haiti entre 10 e 19 de junho de 2014, durante um surto de Chikungunya. Eles foram contaminados quase simultaneamente pelo CHIKV, sendo avaliados entre sete e dez semanas após início da doença. Em oito pacientes foi encontrado poliartrite simétrica durando pelo menos seis semanas, especialmente envolvendo mãos e pés, sendo que dois deles apresentaram dificuldade de deambulação, devido a dor



em pés ou tornozelos. Todos estes oito pacientes teriam preenchido os critérios do ACR-EULAR (Colégio Americano de Reumatologia-Liga Europeia Contra o Reumatismo) 2010 para a artrite reumatoide, caso não houvesse ciência da viagem ao Haiti, juntamente à febre e à erupção cutânea presentes.

Usando método de citometria por tempo de voo (CyTOF) (instrumento recentemente desenvolvido, semelhante a um citômetro de fluxo baseado em fluorescência), comparou-se células mononucleares de sangue periférico em pacientes infectados com CHIKV, indivíduos saudáveis e em pacientes com artrite reumatoide não tratada e ativa. Foi observado que os pacientes com Chikungunya e os com artrite reumatoide apresentaram perfis semelhantes de células T e de células NK (*natural killer*). Esses dados corroboram para a ideia de que a arbovirose pode simular uma artrite reumatoide soronegativa (MINER, 2015).

Os sinoviócitos tipo B (derivados de fibroblastos) são umas das chaves da engrenagem fisiopatológica da artrite reumatoide. Um estudo, de Phuklia *et al.* (2013), mostrou que culturas desses sinoviócitos, infectados em laboratório por CHIKV, secretaram mediadores responsáveis por recrutamento e diferenciação de fagócitos (RANKL, IL-6, IL-8 e a proteína cofator de membrana MCP-1), e não mediadores artritogênicos (TNF- α , IL-1, e as metaloproteinases de matriz MMP-1, MMP-2 e MMP-13). Eles foram capazes de induzir a migração de monócitos, bem como estimularam a diferenciação de monócitos e macrófagos em células semelhantes a osteoclastos. Estes últimos produziram altos níveis de IL-6 e TNF- α , principais mediadores de artrite. Isso pode explicar a afecção articular típica da Chikungunya. Embora não tenha sido cultivado a partir de fluido sinovial, o RNA viral pode ser detectado na membrana sinovial, o que sugere que o vírus pode invadir essa região, permanecendo dentro da articulação (MINER, 2015).

Bouquillard e Combe (2009), analisaram, entre fevereiro de 2006 e julho de 2017, vinte e um pacientes com artrite reumatoide pós-Chikungunya. Os critérios de inclusão foram: infecção confirmada por anticorpos IgM e IgG; artrite reumatoide de acordo com critérios do ACR; nenhum outro diagnóstico definitivo de artrite; e sintomatologia articular persistente desde o início da infecção viral. A duração média dos sintomas foi de dez meses. A VSH (velocidade de hemossedimentação) média foi de 40,7 +/- 28,1 mm/hr, e PCR (proteína C-reativa) de 37 +/- 41 mg/l, ou seja, ambas elevadas. Doze pacientes foram positivos para o FR (fator reumatóide) (57,1%), seis tiveram anticorpos anti-CCP (28,6%), e 14 alelos HLA DRB1 * 04 ou 01 (66,6%). Radiografias de mãos e pés de doze indivíduos mostraram erosões e/ou estreitamento do espaço articular (BOUQUILLARD, 2009).



Um outro estudo foi realizado, por Rosario *et al.* (2015), com cinquenta e três pacientes previamente diagnosticados com artrite reumatoide, que contraíram o CHIKV. Foram observados os seguintes sintomas: febre e erupção cutânea típica (100%); poliartralgias simétricas em 51 (96,2%); artrite em 25 (47,1%); tendinopatia em 13 (24,5%). A maioria dos pacientes, 51 (96,2%), fez uso temporário de AINEs (Celecoxib, ou Etoricoxib) e analgésicos (como Naproxeno), enquanto 25 (47,1%) necessitaram de esteroides.

Para quantificar e avaliar a evolução clínica da artrite reumatoide, foram desenvolvidos instrumentos metrológicos, entre os quais se encontram o DAS-28 (Disease Activity Score), e o HAQ (Health Assessment Questionnaire) (REGO, 2010).

Para o cálculo do DAS-28 são utilizadas quatro variáveis: número de articulações doloridas; número de articulações edemaciadas; valor do VHS (velocidade de hemossedimentação) ou PCR (proteína C-reativa) em mm/h e mg/L, respectivamente; e o grau de comprometimento causado pela doença, por meio de uma escala visual analógica que varia de 0 a 100, preenchida pelo doente. Ele avalia 28 articulações, incluindo os ombros, os cotovelos, os punhos, as articulações metacarpofalanganianas, interfalanganianas proximais, e os joelhos. Destarte, é denominado DAS-28. Define-se que há remissão da doença quando a sua pontuação é inferior a 2,6, leve atividade de 2,6 a 3,2, atividade moderada de >3,2 a 5,1, e atividade intensa quando acima de 5,1. A pontuação máxima é 10 (REGO, 2010).

O HAQ avalia a incapacidade física, através da realização de vinte questões sobre atividades básicas da vida diária (comer, vestir-se, deambular, tratar da sua higiene pessoal, capacidade de preensão de objetos). Os pacientes apontam o seu grau de dificuldade na realização da tarefa questionada, através de pontuação que varia de 0 a 3 (0 = sem dificuldade para executar a tarefa, e 3 = impossibilidade de executar a tarefa) (REGO, 2010).

Como foi demonstrado no estudo supracitado de Simon *et al.*, o CHIKV pode exacerbar o quadro artrálgico em articulações previamente danificadas, como é o caso da artrite reumatoide. Destarte, os resultados do DAS-28 e do HAQ se tornam dúbios, uma vez que o aumento pode ser referente a uma não resposta ao tratamento, ou a uma sintomatologia residual da infecção. Uma vez que os sintomas articulares da arbovirose podem durar de meses a anos, pode-se inferir que a infecção pode ter um caráter aditivo nos testes para score, com potencial para dificultar o processo de estadiamento do doente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



A febre Chikungunya compreende uma arbovirose em expansão no Brasil, uma vez que o país apresenta condições climáticas favoráveis (predomínio de clima quente e úmido) para a perpetuação do principal agente propagador da doença, o *Aedes aegypti*, bem como uma política de controle ambiental e de cunho conscientizador ainda deficientes. Os estudos acerca da sua fisiopatologia não são abundantes, principalmente se tendo em vista o fato de que ela começou a receber mais atenção na presente década, pelo aumento do número de casos, especialmente em áreas mais desenvolvidas do que as regiões de origem do vírus.

Os danos articulares causados pela doença ainda não são plenamente postulados e não se sabe com exatidão quais fatores possibilitam um espectro tão amplo desses sintomas em diferentes pacientes, bem como ainda não são plenamente conhecidas as consequências da sobreposição da artrite reumatoide com a febre Chikungunya. Todavia, já é sabido que ela pode ter um curso crônico, pode agravar a sintomatologia artrálgica em articulações previamente danificadas, e, além disso, dificultar o estadiamento clínico de um paciente com artrite reumatoide prévia, uma vez que possui sítios de afecção em comum.

REFERÊNCIAS

1. BOUQUILLARD, E.; COMBE, B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine*, v. 76, n. 6, p. 654-657, 2009;
2. FILIPPIS, Ana Maria Bispo de; LUPI, Otília. *Chikungunya*. 2015. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/chikungunya>>. Acesso em: 08 jul. 2016;
3. FOISSAC, M. *et al.* Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*, v. 21, n. 3, p. 530-2, Mar 2015. ISSN 1080-6040 (Print);
4. MINER, J. J. *et al.* Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, v. 67, n. 5, p. 1214-1220, 2015;
5. PHUKLIA, W. *et al.* Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: A possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Research*, [s.l.], v. 177, n. 2, p.179-188, 2013;
6. REGO, C. M. *Artrite Reumatóide Fisiopatologia e Terapêutica biológica*. 2010. 103 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã. 2010. Disponível em: <www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=b7a6bc2f8613aef5>. Acesso em: 08 jul. 2016;
7. ROSARIO, V. *et al.* Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin. Rheumatol.*, v. 34, n. 7, p. 1285-7, 2015;
8. WAYMOUTH, H. E.; ZOUTMAN, D. E.; TOWHEED, T. E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.*, v. 43, n. 2, p. 273-278, 2013.