



# Terapia combinada no manejo da artrite crônica persistente relacionada ao Chikungunya

Associação de prednisolona, hidroxicloroquina, metotrexato e sulfassalazina reduz o quadro de dor e incapacidade alcançando boa resposta em 85% dos pacientes.

Metotrexato é a droga mais estudada para o tratamento da artrite crônica relacionada à infecção pelo vírus Chikungunya.



## O problema

O alfavírus artritogênico, como o vírus Chikungunya (CHIKV), é responsável por epidemias em larga escala que causam doenças musculoesqueléticas agudas e crônicas debilitantes. Pacientes infectados com CHIKV geralmente são afetados por início súbito de artrite grave e febre<sup>1</sup>.

O CHIKV, um alfavírus transmitido por mosquitos, é uma ameaça global emergente identificada em mais de 60 países em todos os continentes. O risco de transmissão do CHIKV está aumentando devido ao aumento das interações globais, à presença de mosquitos vetores durante todo o ano e à capacidade do CHIKV produzir altas cargas virais no hospedeiro e sofrer mutações<sup>2</sup>.

Embora a doença pelo CHIKV raramente seja fatal, ela pode progredir para um estágio crônico, durante o qual os pacientes apresentam artrite debilitante grave que pode durar de várias semanas a meses ou anos. Atualmente, não há vacinas licenciadas ou medicamentos antivirais para a doença CHIKV, e o tratamento é principalmente sintomático<sup>2</sup>.

A febre pelo CHIKV é dividida clinicamente em três fases: aguda (desde o início dos sintomas até 21 dias), pós-aguda (desde 21 dias até o final do terceiro mês) e crônica (após três meses). Embora a maioria dos casos crônicos seja caracterizada apenas por artralgia de longa duração, muitos deles exibem sinais inflamatórios persistentes ou recorrentes que definem artrite, entesite ou tenossinovite, com níveis variáveis de atividade inflamatória e gravidade dos sintomas<sup>3</sup>.



Manifestações de longo prazo após a infecção pelo CHIKV podem se apresentar como distúrbios musculoesqueléticos (DME), quando não há envolvimento articular direto, ou reumatismos inflamatórios crônicos (CIR), nos quais múltiplas articulações são afetadas. As DME são muito mais frequentes (95% dos casos crônicos) do que as CIR, mas estas têm pior prognóstico funcional, pois implicam sempre poliartrite, que pode ser incapacitante<sup>3</sup>.

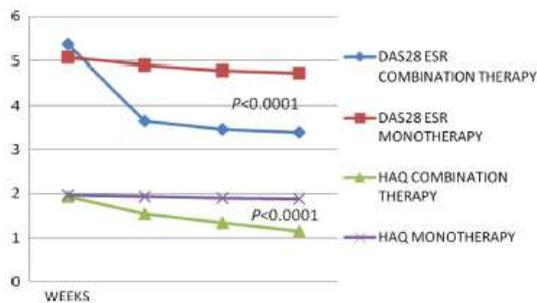
---

**Nesse paper serão apresentadas algumas opções de tratamento sintomático das manifestações musculoesqueléticas relacionadas à infecção pelo vírus Chikungunya.**

<b>Tipo de estudo</b> Estudo clínico open-label, controlado e randomizado de grupo paralelo.	<b>Questão de pesquisa (PICO)</b> <b>População:</b> 72 pacientes com artrite por Chikungunya (AC) persistente por mais de um ano que já recebiam a administração de hidroxicloroquina (HCQ). <b>Intervenção:</b> Metotrexato 15mg/semana + sulfassalazina 1g/dia + HCQ 400mg/dia. <b>Comparador:</b> Utilizaram apenas a HCQ com dose ajustada para 400mg/dia. Ambos os grupos receberam prednisolona oral por até 6 semanas. <b>Resultados:</b> Avaliações a cada 4 semanas foram realizadas para eficácia primária (escore de atividade da doença; DAS ESR 28) e eficácias secundárias, versão HAQ-indiana (avaliação da saúde geral) e avaliação da dor pela VAS100mm, além de alguns parâmetros bioquímicos.
	<b>Referência</b> Clin Rheumatol. 2017 Jun;36(6):1335-1340. doi: 10.1007/s10067-016-3429-0.

## Desfechos

A melhora em todos os parâmetros medidos foi observada na primeira avaliação em 4 semanas; no entanto, no grupo de terapia combinada, melhora significativa na atividade da doença (média  $\pm$  SD DAS28 ESR em 8, 16 e 24 semanas foram  $3,66 \pm 0,77$  vs.  $4,91 \pm 0,69$ ,  $3,46 \pm 0,86$  vs.  $4,79 \pm 0,62$  e  $3,39 \pm 0,87$  vs.  $4,74 \pm 0,65$ , respectivamente,  $p < 0,0001$  para cada):



Além disso, baixa atividade da doença (LDA, ou seja, DAS28 ESR  $\leq 3,2$  a  $> 2,6$ ) foi alcançada em 19 (54%) pacientes no grupo de terapia combinada.

A boa resposta EULAR (*European League Against Rheumatism*) foi alcançada em 30 pacientes (85%) no grupo de combinação em comparação com apenas 5 (14%) no grupo de monoterapia com HCQ.

Em 24 semanas, o grupo de terapia combinada mostrou melhora significativa tanto na atividade da doença (média  $\pm$  SD DAS28;  $3,39 \pm 0,87$  vs.  $4,74 \pm 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ) quanto na incapacidade (média  $\pm$  SD HAQ;  $1,4 \pm 0,31$  vs.  $1,88 \pm 0,47$ ,  $p < 0,0001$ ).

No final do estudo, a VAS para a dor foi significativamente menor no grupo de terapia combinada ( $46 \pm 6,13$  vs.  $60,8 \pm 11,6$ ,  $p < 0,0001$ ). Três pacientes retiraram-se do grupo de combinação (ineficácia; 2, evento adverso; 1) e sete da monoterapia (ineficácia; 7).

**A terapia combinada usando metotrexato, sulfassalazina e HCQ melhora substancialmente a atividade da doença, e reduz a incapacidade e a dor de forma eficaz. Esse benefício parece ser semelhante ao observado na terapia com as drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) combinadas na artrite reumatoide<sup>4</sup>.**

## Diversas publicações apontam benefícios da utilização do metotrexato na redução da atividade da doença crônica relacionada ao Chikungunya.

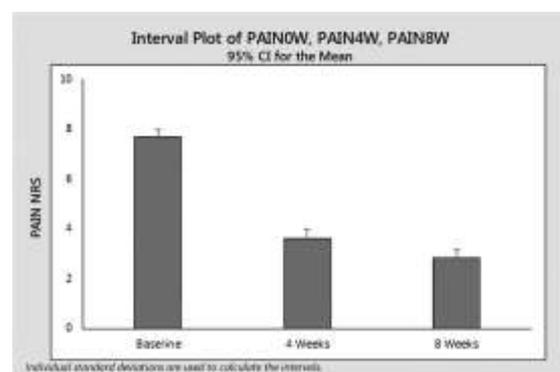
**Terapêutica utilizada:** Metotrexato 7,5mg (e ácido fólico) na primeira semana. Após a primeira semana a dose de metotrexato foi aumentada para 15mg por mais 3 semanas e a partir do segundo mês de tratamento utilizou-se a dose de 20mg de metotrexato<sup>5</sup>.

**Resultados:** A força muscular aumentou com redução da rigidez ao redor das articulações dos dedos e redução da dor nos joelhos. Após 6 meses de tratamento com metotrexato o escore de atividade da doença (DAS28) foi de 3,17, sugerindo a baixa atividade da doença<sup>5</sup>.

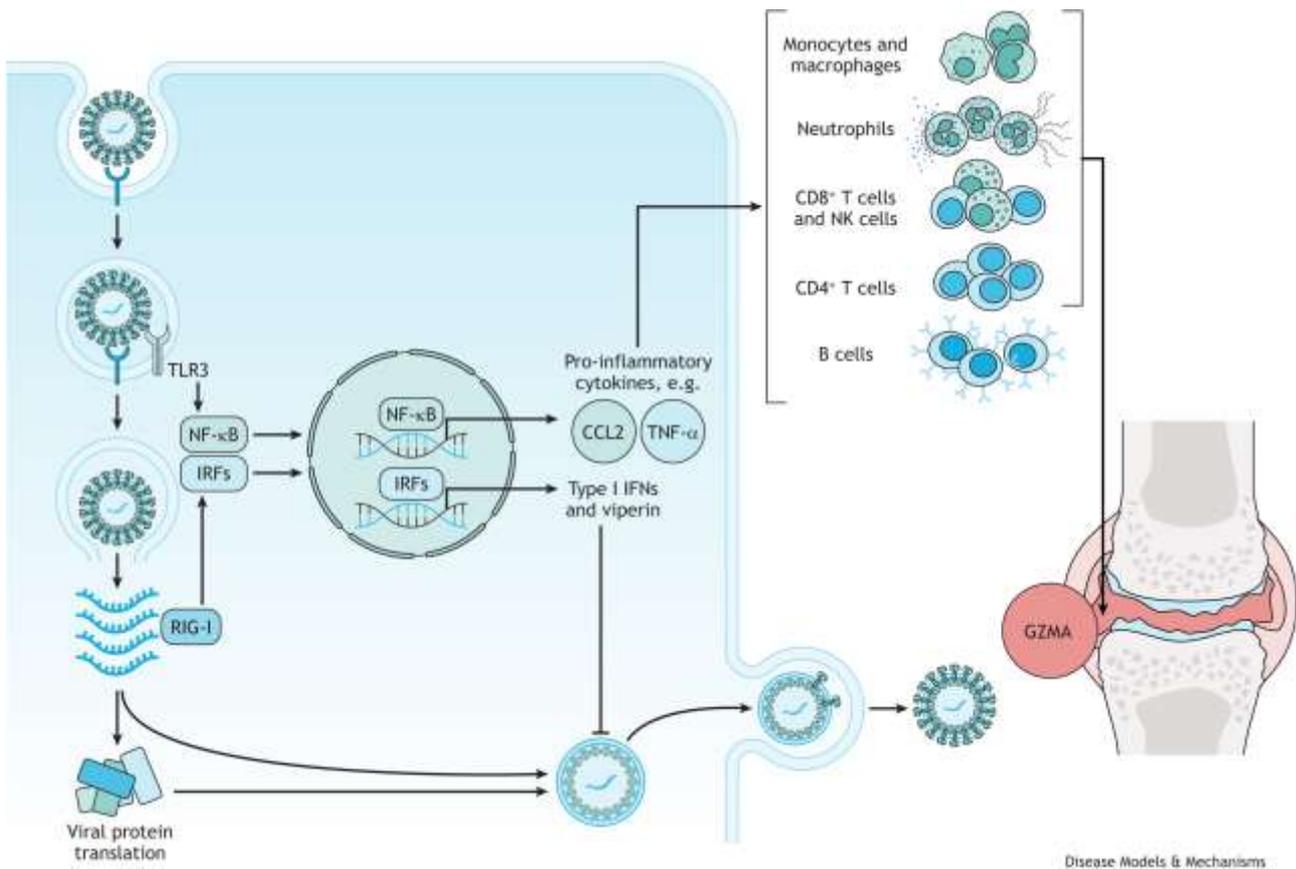
Os resultados de um estudo prospectivo demonstram melhora rápida e robusta na dor nos pacientes com artrite por CHIK crônica tratados com metotrexato, documentada por VAS, uma medida de resultado amplamente validada. A terapia com metotrexato foi bem tolerada sem evidência de toxicidade medicamentosa ou recorrência da infecção por CHIK. Os pesquisadores informam aos profissionais sobre o possível benefício de baixas doses de MTX para tratar tanto a artralgia quanto a artrite na artrite CHIK crônica<sup>6</sup>.

**Terapêutica utilizada:** O metotrexato foi iniciado em 48 pacientes a 7,5mg/semana e administrado com ácido fólico, com aumento da dose para sintomas refratários em 4 semanas. A dose média final de MTX foi de 9,2mg/semana. A terapia com metotrexato foi combinada com prednisona em uma dose média diária de 6,1mg para 9 pacientes (18%). Dois pacientes receberam HCQ (400 mg/d) com MTX, e um deles também recebeu sulfasalazina 1000 mg/dia. Duloxetina foi usada como monoterapia para 2 pacientes (4%) com sintomas do tipo fibromialgia<sup>7</sup>.

**Resultados:** As respostas VAS de dor à terapia com MTX foram notáveis. Houve rápida redução da dor na maioria dos pacientes que começou a estabilizar em 4 semanas, além da melhora significativa nas articulações inchadas e sensíveis<sup>7</sup>.



## Considerações



### A infecção por CHIKV ativa as respostas imunes do hospedeiro, levando à inflamação articular/muscular.

O CHIKV é detectado por TLR3, TLR7 e TLR8, bem como por receptores RIG-I-like, que ativam fatores de transcrição, NF-κB e IRFs. Os IRFs estimulam uma forte resposta antiviral IFN tipo I por meio da transcrição de genes estimulados por IFN que codificam proteínas antivirais, como viperina, IFN- $\alpha/\beta$  e OAS. O NF-κB ativa uma resposta pró-inflamatória estimulando a transcrição de muitas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e CCL2. A quimiocina CCL2 é responsável pelo recrutamento de monócitos/macrófagos para o local da infecção, enquanto o TNF- $\alpha$  tem sido associado ao recrutamento de linfócitos citolíticos, incluindo células NK e células T CD8+ que secretam o grânulo pró-inflamatório GZMA, que demonstrou um papel proeminente na condução da inflamação artrítica. Estudos também mostraram que as células B produtoras de anticorpos estão envolvidas na eliminação e controle do CHIKV. Células T CD4+ demonstraram ser ativadas durante a fase crônica da infecção por CHIKV e desempenham um papel na patogênese da inflamação articular induzida por CHIKV. CD8+ Células T, neutrófilos e monócitos/macrófagos também podem se acumular nas articulações, com monócitos e macrófagos até se diferenciando em osteoclastos que podem levar a danos na articulação. CCL2, quimiocina ligante 2; CHIKV, vírus chikungunya; IFN, interferon; IRF, fator regulador do interferon; GZMA, granzima A; NF-κB, intensificador de cadeia leve do fator nuclear kappa de células B ativadas; NF-κB, fator nuclear kappa B; NK, natural killer; OAS, 2'-5'-oligoadenilato sintetase 1; RIG-I, gene I induzível por ácido retinóico; TLR, receptor do tipo Toll; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa.

## Literatura consultada

1. Ng WH, Ling ZL, Kueh AJ, Herold MJ, West NP, King NJC, Mahalingam S, Liu X. Role of MXRA8 in Ross River Virus Disease Pathogenesis. *mBio*. 2023 Apr 10:e0058823. doi: 10.1128/mbio.00588-23. Epub ahead of print.
2. Henderson Sousa F, Ghaisani Komarudin A, Findlay-Greene F, Bowolaksono A, Sasmono RT, Stevens C, Barlow PG. 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.
3. Lázari CDS, Ramundo MS, Ten-Caten F, Bressan CS, de Filippis AMB, Manuli ER, de Moraes I, Pereira GM, Côrtes MF, Candido DDS, Gerber AL, Guimarães AP, Faria NR, Nakaya HI, Vasconcelos ATR, Brasil P, Paranhos-Baccalà G, Sabino EC. Clinical markers of post-Chikungunya chronic inflammatory joint disease: A Brazilian cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Jan 6;17(1):e0011037. doi: 10.1371/journal.pntd.0011037.
4. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol*. 2017 Jun;36(6):1335-1340. doi: 10.1007/s10067-016-3429-0. Epub 2016 Oct 4.
5. Poon AN, Simon GL, Chang AY. Treatment of Chronic Chikungunya With Methotrexate. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1;27(8S):S563-S564. doi: 10.1097/RHU.0000000000000998.
6. Amaral JK, Bingham CO 3rd, Schoen RT. Successful Methotrexate Treatment of Chronic Chikungunya Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2020 Apr;26(3):119-124. doi: 10.1097/RHU.0000000000000943.



### 1. Cápsulas de metotrexato

Metotrexato	15mg*
-------------	-------

Dose semanal.

(\*) a dose máxima semanal pode chegar a 20mg.

+

### 2. Cápsulas de ácido fólico

Ácido fólico	5-10mg**
--------------	----------

Dose semanal. Administrar um dia após a administração do ácido fólico.

(\*\*) iniciar com 5mg e somente orientar o aumento da dose caso o paciente apresente efeitos colaterais relacionados ao MTX em demasia.

+

### 3. Cápsulas de sulfassalazina

Sulfassalazina	1000mg
----------------	--------

Dose diária.

+

### 4. Cápsulas de hidroxiquina

Hidroxiquina	400mg
--------------	-------

Dose diária.

+

### 5. Cápsulas de prednisolona

Prednisolona	7,5mg
--------------	-------

Dose diária, administrada por, no máximo, 6 semanas.